

UNIVERSITÉ TOULOUSE III - Paul SABATIER -

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2010

2010 TOU3

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 OCTOBRE 2010

Par M^{elle} Nathalie RODA

UTILITÉ DU DOSAGE DE LA PROCALCITONINE EN MÉDECINE ADULTE

Revue de la littérature

et Protocole pour une étude en médecine générale :

*L'antibiothérapie guidée par le dosage de la
procalcitonine dans les infections respiratoires basses*

DIRECTRICE DE THÈSE : Madame le Docteur Isabelle AUBIN-AUGER

JURY

Madame le Professeur Elisabeth BOUVET
Monsieur le Professeur Philippe VINCENEUX
Monsieur le Professeur Benoît EURIN
Madame le Docteur Isabelle AUBIN-AUGER

Je remercie

Madame le Docteur Isabelle Aubin-Auger, d'avoir dirigé ma thèse,

Madame le Professeur Elisabeth Bouvet, d'avoir accepté la présidence du jury,

Monsieur le Professeur Philippe Vinceneux et
Monsieur le Professeur Benoît Eurin, d'avoir accepté de juger mon travail,

Madame le Docteur Anne Mathieu, de m'avoir présenté Isabelle Aubin-Auger,

Cédric Laouéan, pour son aide en statistique,

Alain, pour le support informatique,

Céline, pour ses relectures,

Clara et Sandrine, pour leur soutien sans faille,

Mari, d'avoir perdu notre pari,

Camille et Julien, pour leur accueil à Toulouse,

Mes parents, pour tout ce qu'ils m'ont appris.

Liste des abréviations

AA : acide aminé

ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANCA : antineutrophil cytoplasm antibodies

ANP : atrial natriuretic peptide

APACHE : acute physiology and chronic health evaluation

ARN-m : ARN messenger

AROC : aire sous la courbe ROC

BNP : brain natriuretic peptide

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CGRP : calcitonin gene-related peptide

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

CRP : C-reactive protein

EABPCO : exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive

ECBC : examen cytobactériologique des crachats

ECBU : examen cytobactériologique des urines

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires

EI : endocardite infectieuse

IC : intervalle de confiance

IL : interleukine

IQ : interquartile

IRB : infection respiratoire basse

IVR : infection des voies respiratoires

LCR : liquide céphalorachidien

LDH : lactate déshydrogénase

LED : lupus érythémateux disséminé

MH : maladie de Horton

NFS : numération formule sanguine

OR : odds ratio

PAC : pneumonie aiguë communautaire

PCT : procalcitonine

PNA : pyélonéphrite aiguë

POCT : point-of-care-testing

PR : polyarthrite rhumatoïde

PSI : pneumonia severity index
ROC : receiver operating characteristic
RR : risque relatif
RVN : rapport de vraisemblance négatif
RVP : rapport de vraisemblance positif
Se : sensibilité
Sp : spécificité
SPILF : société de pathologie infectieuse en langue française
SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique
TNF- α : tumor necrosis factor α
USIC : unité de soins intensifs et continus
VEMS : volume expiratoire maximum seconde
VPN : valeur prédictive positive
VPP : valeur prédictive négative
VS : vitesse de sédimentation

Liste des tableaux

Tableau 1 Tableau de contingence	4
Tableau 2 Sensibilité et spécificité de l'analyse cytochimique du LCR et de la PCT pour le diagnostic de méningite bactérienne (Viallon, 1999).....	18
Tableau 3 Performances diagnostiques du taux de leucocytes sanguin, de la CRP, de la PCT et de l'analyse cytochimique du LCR pour le diagnostic de méningite bactérienne (Jereb, 2001).....	20
Tableau 4 Performances de la clinique, de l'analyse du LCR, de la CRP et de la PCT sérique pour le diagnostic de méningite bactérienne (Ray, 2007).....	21
Tableau 5 Synthèse des études évaluant la PCT dans les méningites aiguës.....	22
Tableau 6 Synthèse des résultats des méta-analyses sur la valeur diagnostique de la PCT en cas de SRIS	23
Tableau 7 Performances de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne vs inflammation sans infection (méta-analyse de Simon, 2004).....	23
Tableau 8 Performances de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne vs infection virale (méta-analyse de Simon, 2004).....	24
Tableau 9 Validité de la PCT > 0,5 µg/L pour le diagnostic d'infection bactérienne localement documentée, le diagnostic de bactériémie et la prédiction de mortalité (Bossink, 1999).....	26
Tableau 10 Valeurs de la PCT : médiane (IQ) suivant l'état du patient à l'admission et son évolution (van Langevelde, 2000).....	27
Tableau 11 Performances diagnostiques de la PCT pour le diagnostic d'infection, pour distinguer une bronchite d'une pneumonie et pour distinguer une PNA d'une cystite (Hausfater, 2002).....	27
Tableau 12 Performances de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes pour le diagnostic d'infection bactérienne (Güven, 2002).....	29
Tableau 13 Performances diagnostiques de la PCT et du taux de leucocytes (Caterino, 2004).....	30
Tableau 14 Valeurs de la PCT dans différentes situations d'infection et d'absence d'infection (De Kruif, 2010).....	33
Tableau 15 Performances de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne : synthèse des résultats des études	34
Tableau 16 Résumé des études observationnelles évaluant la PCT dans les pneumonies à l'hôpital.....	40
Tableau 17 Synthèse des résultats des études évaluant la PCT dans les infections urinaires	44
Tableau 18 Valeurs et performances diagnostiques de la PCT et de la CRP dans les EI (Kocazeybek, 2003).....	46
Tableau 19 Comparaison des valeurs de PCT et de CRP dans les EI à Gram positif et les EI à Gram négatif(Kocazeybek, 2003).....	46

Tableau 20 Comparaison des valeurs de PCT et de CRP dans les bactériémies à Gram positif et les bactériémies à Gram négatif (Kocazeybek, 2003).....	46
Tableau 21 Performances pronostiques de la PCT et de la CRP dans les EI (Kocazeybek, 2003).....	46
Tableau 22 Valeurs et performances de la PCT pour le diagnostic d’EI (Mueller, 2004) .	47
Tableau 23 Synthèse des résultats des deux études évaluant les performances de la PCT pour le diagnostic d’EI.	48
Tableau 24 Caractéristiques de la PCT comme test diagnostique d’infection bactérienne en cas de fièvre au retour de voyage en zone tropicale (Hesselink, 2009).....	49
Tableau 25 Performance de la PCT pour le diagnostic de bactériémie chez les patients fébriles au retour de voyage en zone tropicale (Hesselink, 2009).....	49
Tableau 26 Résumé des études ayant évalué la PCT pour le diagnostic différentiel infection bactérienne / poussée de maladie auto-immune	54
Tableau 27 Performances diagnostique et pronostique du dosage de la PCT dans les PAC en médecine générale (Holm, 2007).....	56
Tableau 28 Synthèse des études comparant l’antibiothérapie guidée par la PCT à la prise en charge habituelle	62

Liste des figures

Figure 1	Schéma général du déroulement de l'étude.....	69
Figure 2	Déroulement de l'étude dans le groupe PCT pour les bronchites aiguës de l'adulte sain et pour les exacerbations d'asthme.....	69
Figure 3	Déroulement de l'étude dans le groupe PCT pour les EABPCO.....	70

Liste des annexes

Grille de lecture d'un article diagnostique (ANAES, 2000)

Grille de lecture des revues de synthèse (ANAES, 2000)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	1
--------------------------	----------

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS

I. La consommation d'antibiotiques en France	3
II. La place des examens biologiques en maladies infectieuses.....	4
a. Validité d'un examen complémentaire	4
i. La démarche diagnostique.....	4
ii. Les caractéristiques diagnostiques d'un test	4
b. Les marqueurs de l'inflammation	5
c. Dosages biologiques au lit du patient.....	5
III. La procalcitonine (PCT)	6
a. Les débuts de la PCT.....	6
b. Physiopathologie	7
i. Lieux de synthèse	7
ii. Voie de synthèse et cinétique.....	7
iii. Aspects génétique et moléculaire	8
c. Techniques de dosage et seuils décisionnels.....	9
d. Faux positifs	10
e. Faux négatifs	10
f. Applications cliniques	11
i. Infection versus inflammation.....	11
ii. Infection bactérienne-parasitaire versus infection virale.....	13
iii. Marqueur prédictif de bactériémie	14
iv. Marqueur pronostique	14

CHAPITRE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. Méthode utilisée pour la revue de la littérature	16
II. Les études observationnelles	17
a. Différentes situations cliniques	17

i.	Les méningites aiguës	17
ii.	Les situations de fièvre et/ou SRIS	23
iii.	Les infections respiratoires.....	34
iv.	Les infections urinaires.....	41
v.	Les endocardites infectieuses.....	44
vi.	Fièvre au retour de voyage en zone tropicale.....	48
vii.	Diagnostic différentiel	51
1.	Poussée de maladie auto-immune.....	51
2.	Arthrite aiguë	54
b.	Les études en médecine générale	55
	III. Les études interventionnelles	57
a.	Une méta-analyse.....	57
b.	Les études de la méta-analyse, à l'exclusion des études en USI.....	59
c.	Trois études publiées depuis la méta-analyse.....	60

CHAPITRE 3 : PROTOCOLE D'ÉTUDE

Plan.....	63
------------------	-----------

Conclusion.....	75
------------------------	-----------

Bibliographie.....	77
---------------------------	-----------

Introduction

Dans diverses situations où l'examen clinique et les examens complémentaires disponibles ne suffisent pas à poser dans un délai satisfaisant le diagnostic juste parmi les diagnostics différentiels possibles, les médecins cherchent à s'aider de marqueurs biologiques. Ainsi, la troponine s'est imposée comme marqueur de souffrance myocardique, la BNP comme marqueur d'insuffisance cardiaque aiguë et depuis une quinzaine d'années, la procalcitonine apparaît dans de multiples études comme un marqueur d'infection bactérienne. Une bonne utilisation de ces marqueurs suppose de cerner les situations où leur dosage a été validé. C'était l'objectif initial de ce travail. Il a secondairement inspiré un protocole pour une étude d'intervention en médecine générale.

En effet, les nombreuses études d'observation aux conclusions favorables ont conduit à la généralisation de la prescription de la PCT dans des services d'urgences et de réanimation. Dans les contextes particuliers de médecine adulte, comprenant en plus des urgences, les services hospitaliers autres que les unités de soins continus, et les soins primaires, la PCT est encore peu utilisée. La revue des études menées dans ces lieux permettra de savoir dans quelles conditions cliniques, avec quelle technique de dosage associée à une valeur seuil, la PCT peut être un outil diagnostique et/ou pronostique intéressant.

La première partie de cette thèse a été conçue comme la description du contexte la justifiant. Elle apporte des informations générales sur la consommation d'antibiotiques en France, la validité d'un examen complémentaire, les différents marqueurs biologiques de l'inflammation et se termine par une présentation de la PCT. La deuxième partie est une revue de la littérature divisée en deux sous-parties : une analyse des études d'observation regroupées par situation clinique et une analyse des études d'intervention. La dernière partie est la proposition d'un protocole pour une étude d'intervention en médecine générale portant sur les infections respiratoires basses.

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS

I. La consommation d'antibiotiques en France

Van de Sande-Bruinsma *et al* ont confronté les données issues de l'ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) sur la consommation d'antibiotiques en médecine ambulatoire dans 21 pays européens entre 2000 et 2005 et les données issues de l'EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) sur les niveaux de résistance de deux bactéries majeures (*Streptococcus pneumoniae* et *Escherichia coli*) avec les résultats suivants :

- la consommation d'antibiotiques varie d'un facteur 3,4 entre le pays le plus consommateur (la Grèce) et le pays le moins consommateur (les Pays-Bas) ;
- la France est le 2^e pays le plus consommateur (pour l'année 2008, la consommation est semblable) ;
- les six pays les plus consommateurs sont : la Grèce, la France, le Luxembourg, le Portugal, la Croatie et la Belgique ;
- les six pays ayant les niveaux de résistance bactérienne les plus élevés sont : la France, le Luxembourg, le Portugal, la Belgique, l'Espagne et la Hongrie¹.

Une analyse des données de 26 pays européens entre 1997 et 2002 montrait également que les niveaux de résistance bactérienne les plus élevés se trouvaient dans les pays les plus consommateurs². De plus, une fluctuation saisonnière de la prescription des antibiotiques avec une augmentation moyenne en hiver de 23 % (pays du Nord) à 42 % (pays de l'Est) a été mise en évidence³.

En 2002, Raheison *et al* ont montré par une étude prospective de la prise en charge des infections respiratoires basses par 3 144 médecins généralistes français que :

- les taux de prescription d'antibiotiques (96,5 %) et de médicaments symptomatiques (95,5 %) sont élevés ;
- le taux de recours à des examens complémentaires est de 10,8 % : radiographie thoracique (90,8 %), numération formule Sanguine-NFS (14,2 %), C-reactive protein-CRP (5,2 %), radiographie des sinus (3,8 %), Vitesse de sédimentation-VS (4,1 %) et examen cyto bactériologique des crachats-ECBC (1,9 %) ⁴.

II. La place des examens biologiques en maladies infectieuses

a. Validité d'un examen complémentaire

i. La démarche diagnostique

Un test biologique peut être considéré comme utile lorsqu'il permet d'améliorer le diagnostic, de préciser le terrain ou de stratifier la gravité d'un malade. L'utilité du test doit être anticipée suivant une démarche en quatre étapes :

- solide étape clinique préalable (évaluation pré-test)
- réalisation du test
- analyse critique du résultat en fonction de la performance du test
- établissement d'une probabilité post-test ⁵.

ii. Les caractéristiques diagnostiques d'un test

La sensibilité est la fréquence avec laquelle le test est positif chez les sujets malades.

La spécificité est la fréquence avec laquelle le test est négatif chez les non-malades.

L'efficacité diagnostique correspond au pourcentage de bien classés par le test.

	Malades	Non-malades
Test positif	a (Vrais positifs)	b (Faux positifs)
Test négatif	c (Faux négatifs)	d (Vrais négatifs)

Tableau 1 Tableau de contingence

Sensibilité = vrais positifs / malades = $a / (a + c)$

Spécificité = vrais négatifs / non malades = $d / (b + d)$

Efficacité diagnostique = (vrais positifs + vrais négatifs) / (malades + non-malades)
= $(a + d) / (a + b + c + d)$

Ces valeurs s'expriment avec un intervalle de confiance.

La négativité d'un test sensible permet d'écarter, au moins transitoirement, un diagnostic dont la probabilité pré-test était faible ou moyenne et de faire d'autres explorations. A l'inverse, un test spécifique positif permet de conforter une hypothèse dont la probabilité pré-test était forte et de ne pas en écarter une autre dont la probabilité pré-test était faible.

Les valeurs prédictives expriment comment les résultats d'un examen diagnostique vont prédire la présence ou l'absence d'une maladie. Ces performances d'un test peuvent être exprimées :

- par la valeur prédictive d'un test positif : $VPP = a / (a + b)$
- et la valeur prédictive d'un test négatif : $VPN = d / (c+d)$

Les VPP et VPN dépendent de la sensibilité, de la spécificité et de la prévalence de la maladie. Elles ne peuvent pas être comparées d'une étude à l'autre.

L'étude des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) permet d'argumenter le choix du seuil diagnostique d'un test en recherchant le meilleur rapport entre sensibilité et spécificité de ce test.

Le rapport de vraisemblance positif / négatif (RVP/RVN) permet de quantifier la vraisemblance d'un diagnostic fourni par un test positif / négatif. Le RVP correspond au rapport de la probabilité qu'un test positif corresponde réellement à une maladie sur la probabilité qu'un test positif ne corresponde pas à la présence de la maladie.

$$\begin{aligned} \text{RV d'un test positif (RVP)} &= (\text{vrais positifs} / \text{malades}) / (\text{faux positifs} / \text{non-malades}) \\ &= \text{sensibilité} / (1 - \text{spécificité}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{RV d'un test négatif (RVN)} &= (\text{faux négatifs} / \text{malades}) / (\text{vrais négatifs} / \text{non-malades}) \\ &= (1 - \text{sensibilité}) / \text{spécificité} \end{aligned}$$

On considère habituellement qu'un bon test diagnostique a un RVP supérieur à 10 et / ou un RVN inférieur à 0,1 permettant d'affirmer et / ou d'exclure une pathologie dans à peu près n'importe quelle circonstance.

b. Les marqueurs de l'inflammation

Il y a 50 ans, les médecins ne disposaient que du taux de leucocytes et de la VS. En raison du retard à son augmentation et de son manque de spécificité, la VS est maintenant peu utilisée.

On peut distinguer quatre types de marqueurs biologiques de l'inflammation :

- Taux de leucocytes : non spécifique, faux négatifs possibles, largement utilisé ;
- CRP : très sensible, peu spécifique, largement utilisée ;
- PCT : sensible, plus spécifique des infections bactériennes, augmentation plus rapide que la CRP ;
- IL-6 / IL-8 : particulièrement utiles chez les nouveaux nés ⁶.

c. Dosages biologiques au lit du patient

La biologie délocalisée au lit du patient, appelée « point-of-care-testing » (POCT), permet au médecin généraliste de prendre rapidement une décision adaptée évitant parfois la prescription d'examens complémentaires. Cette biologie délocalisée a ses contraintes dont : son coût, sa fiabilité, la charge de travail supplémentaire et la formation préalable qu'elle suppose. Son bénéfice en termes d'économies de santé n'est donc pas évident.

L'étude prospective randomisée de Cals *et al* a comparé l'antibiothérapie guidée par le dosage POCT de la CRP à une prise en charge habituelle. Les auteurs concluent que ce

dosage permet de réduire la prescription d'antibiotiques sans répercussion sur l'évolution des patients ⁷.

Le dosage POCT de la PCT commercialisé à ce jour est un dosage semi-quantitatif dont la sensibilité fonctionnelle est trop faible pour une utilisation en médecine générale où les infections, dans leur grande majorité, sont localisées et n'entraînent pas d'augmentation majeure de la PCT. Une nouvelle technique de dosage plus performante, décrite dans une publication de 2009 manque encore de sensibilité pour une utilisation en clinique ⁸.

III. La procalcitonine (PCT)

a. Les débuts de la PCT

Dès 1968, on utilisait le dosage de la calcitonine pour le diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde. L'existence de la procalcitonine a été rapportée pour la première fois en 1975⁹. Dans les années 1980, l'équipe de Bohuon de l'Institut Gustave Roussy, en voulant développer une nouvelle méthode de dosage de la calcitonine, a produit des anticorps dirigés contre son précurseur : la procalcitonine. En 1984, ils ont mis au point une technique de dosage radioimmunométrique standardisée de la PCT. Ils l'ont testée chez plusieurs types de patients et ont ainsi mis en évidence que le taux de PCT était particulièrement élevé chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules. L'exploitation clinique de la PCT semblait alors peu intéressante et les études cliniques s'y intéressant ont été abandonnées durant plusieurs années ¹⁰.

En 1991, un groupe de médecins militaires français, l'équipe du Dr Carsin, s'est intéressé aux marqueurs de lésions pulmonaires sévères dues à l'inhalation de gaz toxiques. Bohuon leur a suggéré de tester la PCT. Après plusieurs mois d'études sur des brûlés avec ou sans inhalation, ils ont constaté que les patients qui avaient des taux élevés de PCT souffraient de sepsis sévère ou de choc septique. Du fait des multiples pathologies intriquées chez ces patients brûlés, il était difficile de conclure à une corrélation entre taux de PCT élevé et sepsis. La même équipe a ensuite collaboré avec le Dr Gendrel, pédiatre, pour étudier les méningites et d'autres infections sévères chez les enfants. Ils ont ainsi constaté une nette augmentation de la PCT en cas d'infection bactérienne contrairement aux cas d'infection virale ou d'absence d'infection ¹¹.

En 1994, l'équipe américaine du Pr Dandona *et al* a administré un bolus d'endotoxine à des volontaires sains et dosé la PCT et des cytokines à différents temps pour en étudier la cinétique ¹².

A Bangkok, en 1995, le Pr Smith *et al* ont étudié les valeurs de PCT chez des patients atteints de mélioiïdose, maladie dont le taux de mortalité est d'environ 50 %. Un lien entre une forte augmentation de la PCT (> 100 µg/L) et la mortalité a été mis en évidence ¹³.

En Australie, en 1994, le Pr Davis *et al* observaient une augmentation de la PCT dans des cas de paludisme sévère et la reliaient à l'hypocalcémie ¹⁴. Ce lien avec l'hypocalcémie n'a pas été confirmé par la suite.

Rétrospectivement, un certain nombre d'augmentations de la calcitonine plasmatique non liées au cancer médullaire de la thyroïde, rapportées avant 1980, peuvent s'expliquer par

un défaut de spécificité des tests utilisés à cette époque. Ainsi l'hypercalcitoninémie décrite en 1976 chez les nouveau-nés est expliquée par l'augmentation physiologique de la PCT aux premiers jours de la vie.

b. Physiopathologie

i. Lieux de synthèse

A l'heure actuelle, on sait que la PCT est synthétisée dans de nombreux tissus en cas de sepsis mais on ne connaît pas précisément le rôle de chaque tissu.

Des augmentations de la PCT sérique constatées chez des sujets infectés thyroïdectomisés ont permis d'éliminer une synthèse thyroïdienne exclusive au cours du sepsis ¹⁵. Des études *in vitro* ont mis en évidence la présence d'ARN-m ou de PCT elle-même dans les cellules mononuclées du sang circulant ainsi que dans la majorité des tissus dont les adipocytes ¹⁶. Une étude expérimentale de modèle de sepsis chez des babouins hépatectomisés a rapporté l'incapacité de ces animaux à produire de la PCT, laissant suggérer un rôle déterminant du foie dans la synthèse ¹⁷.

ii. Voie de synthèse et cinétique

La PCT suit une voie d'expression semblable aux cytokines. L'activation des cellules de l'immunité en réponse à des micro-organismes ou à des endotoxines bactériennes provoque la libération de cytokines de l'inflammation telles que le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6). Quand les mécanismes de régulation sont dépassés et ne peuvent pas limiter une réponse systémique importante, cela résulte en des dysfonctionnements d'organes majeurs. Le TNF- α et l'IL-6, les premières cytokines impliquées dans l'initiation de la cascade inflammatoire, sont libérés par les cellules circulantes du sang. La synthèse de la PCT est constatée après celle de ces deux cytokines et semble jouer un rôle intermédiaire important dans cette cascade.

En 1994, dans une étude chez des volontaires sains, après injection d'endotoxine d'*Escherichia coli*, un pic de TNF- α à 90 minutes et d'IL-6 à trois heures avec un retour aux valeurs de base à six et huit heures respectivement a été observé. La PCT était détectable à la quatrième heure, atteignait son pic en six heures puis se maintenait à une valeur stable entre la huitième et la vingt quatrième heures. La synthèse de la PCT suivait immédiatement le pic de TNF- α . La demi-vie de la PCT était de 20 à 24 heures ¹².

En 1998, l'étude allemande de Brunkhorst *et al* rapportait la cinétique de la PCT d'après l'observation d'un sepsis iatrogène provoqué par un traitement intraveineux (sérum de veau déprotéiné) contaminé par *Acinetobacter baumannii*. La PCT était indétectable une heure et demi après l'inoculation (0,01 $\mu\text{g/L}$), détectable après deux heures et demi (2,2 $\mu\text{g/L}$), atteignait son pic (environ 3 000 fois le taux de base soit 268 $\mu\text{g/L}$) au bout de 13 heures et demi. La demi-vie plasmatique était de 22 heures et demi. La CRP était légèrement augmentée au bout de 12 heures (19 mg/L) et n'atteignait pas son pic avant 30 heures (314 mg/L). Le TNF- α était déjà largement augmenté après une heure et demi

(316 µg/L), atteignait son pic au bout de deux heures et demi (> 1700 µg/L) et diminuait ensuite très rapidement (après neuf heures : 44 µg/L). L'IL-6 restait à son taux maximum (> 1 540 µg/L) entre une heure et demi et 14 heures puis diminuait ensuite très fortement (84 µg/L) ¹⁸.

Des travaux *in vivo* chez l'animal ont montré que la synthèse de PCT pouvait être induite par l'injection de TNF- α .

Une étude *in vitro* révèle une stimulation de synthèse de la PCT dans des adipocytes humains en culture par le TNF- α et l'IL-1 β . Cette stimulation est partiellement inhibée par l'interféron- γ , médiateur impliqué dans la réponse aux infections virales.

iii. Aspects génétique et moléculaire

Le gène CALC-1, situé sur le chromosome 11 et appartenant à la superfamille des cinq gènes CALC code la PCT. Par un mécanisme d'épissage alternatif, l'ARN transcrit primaire est à l'origine de l'ARN messager (ARN-m) de la préprocalcitonine dans les cellules C de la thyroïde et de l'ARN-m du calcitonin gene-related peptide (CGRP) dans les cellules des ganglions neuronaux. Le CGRP est un puissant vasodilatateur retrouvé essentiellement dans le système nerveux central.

La préprocalcitonine est un polypeptide de 141 acides aminés (AA) composé d'un peptide signal de 25 acides aminés dans sa partie N-terminale assurant le transport vers le réticulum endoplasmique de la procalcitonine (116 AA) où plusieurs clivages enzymatiques aboutissent à la production de trois fragments :

- le fragment N-terminal de la procalcitonine (57 AA communs à la proCGRP)
- la calcitonine immature (33 AA) qui, après amidation de la proline C-terminale, devient la calcitonine active mature de 32 AA
- la katalcalcine (21 AA)

Dans des conditions normales, l'expression du gène CALC-1 est limitée aux cellules C de la thyroïde et aux cellules K neuroendocriniennes du poumon. Sur des modèles expérimentaux de sepsis chez le hamster, l'expression de l'ARN-m de la calcitonine est induite dans des tissus extra-thyroïdiens comprenant le foie, le rein, le pancréas et le cerveau. Ceci a également été démontré dans des tissus humains extra-thyroïdiens comprenant les adipocytes. Il semble que l'état septique permette une levée de l'inhibition de la transcription du gène CALC-1 dans ces tissus.

Les taux de calcitonine ne sont pas augmentés dans la circulation des patients ayant une inflammation systémique ou un sepsis ce qui suggère une voie alternative du processus enzymatique habituel.

Les dosages commercialisés de la PCT utilisent deux anticorps dirigés contre la calcitonine immature et la katalcalcine. Ils mesurent donc en partie ces précurseurs de la calcitonine.

c. Techniques de dosage et seuils décisionnels

Les systèmes de dosage actuels utilisent deux anticorps : l'un reconnaît la partie médiane de la calcitonine (PCT 70-76) tandis que l'autre est spécifique de la katalcalcine (PCT 96-106).

A l'heure actuelle, la PCT peut être dosée par trois méthodes. La méthode immunoluminométrique (LUMitest PCT) nécessite deux heures, sa limite de détection est de 0,1 µg/L et sa sensibilité fonctionnelle (définie comme la concentration la plus faible donnant un coefficient de variation intersérie inférieur à 10 %) est d'environ 0,3 µg/L.

La société BRAHMS a automatisé ce test sur le Kryptor[®] qui utilise la technologie TRACE (time resolved amplified cryptate emission). Le résultat est obtenu en 17 minutes. La sensibilité fonctionnelle est de 0,06 µg/L.

Il existe une méthode semi-quantitative, PCT-Q (BRAHMS), permettant un rendu de résultat en 30 minutes selon quatre zones de lecture (< 0,5 µg/L, ≥ 0,5 µg/L, ≥ 2 µg/L et > 10 µg/L).

Des accords commerciaux entre Brahms et d'autres compagnies (BioMérieux[®], Roche) ont autorisé par la suite l'adaptation du dosage pour d'autres automates et sa diffusion à de nombreux laboratoires.

Historiquement, ce marqueur a été étudié chez des patients graves de réanimation générant des seuils décisionnels élevés de l'ordre de 2 à 5 µg/L. Depuis les travaux menés aux urgences chez des patients ayant un large éventail de pathologies et / ou d'échelles de gravité, les seuils de positivité retenus ont été revus à la baisse entre 0,2 et 0,5 µg/L¹⁹⁻²². Dans une optique diagnostique en médecine, le seuil de positivité est donc de l'ordre de 0,2 à 0,5 µg/L. Dans une optique pronostique, il est plutôt de l'ordre de 2, 5 ou 10 µg/L.

Plusieurs études comparant les résultats du Kryptor[®] (Brahms) et du Vidas[®] (BioMérieux) montrent une bonne corrélation entre les deux techniques. Une étude de 2008 testant 108 prélèvements montre que le Vidas a une moindre sensibilité dans les valeurs basses et des résultats légèrement supérieurs à ceux du Kryptor[®] ce qui impose de redéfinir de nouveaux seuils décisionnels adaptés au Vidas dans le cadre d'études clinicobiologiques et de réaliser tous les dosages sur le même appareil dans le cadre du suivi de la cinétique de la PCT²³. Dans une étude prospective de 2010, la comparaison des résultats des deux automates sur 305 patients des urgences conclut à une haute corrélation entre les deux techniques. Les résultats des deux techniques conduisent à la même interprétation clinique²⁴. Une étude publiée en 2010, évalue la stabilité de la PCT après une conservation de longue durée et compare les résultats obtenus par les deux techniques en réalisant les dosages sur des échantillons de deux études précédentes conservés à -20°C. Elle montre une petite diminution des taux de PCT après une congélation de longue durée. Les auteurs concluent que les résultats des deux techniques sont bien corrélés et concordants et qu'elles peuvent être utilisées avec les mêmes seuils décisionnels en routine²⁵.

Dans une population de 500 donneurs de sang, les valeurs de PCT se situent à la limite de détection de la technique Kryptor[®] (moyenne : 0,02 µg/L, valeur maximale : 0,07 µg/L).

A la naissance, indépendamment de l'âge gestationnel, les concentrations de PCT sont comprises entre 0,2 et 2,4 µg/L (médiane à 1 µg/L). Il existe alors une grande variabilité

interindividuelle de la PCT et un pic à J1 avec des valeurs maximales au dessus de 10 µg/L suivi d'une décroissance jusqu'à J3-J4. La calcitonine mature n'est pas détectable.

d. Faux positifs

Il existe des situations cliniques non infectieuses associées à une augmentation de la PCT. Certains cas de faux positifs peuvent s'expliquer par un mécanisme physiopathologique impliquant le TNF- α :

- syndrome d'activation macrophagique
- maladie de Kawasaki
- coup de chaleur
- les tous premiers jours du polytraumatisé
- après injection d'OKT3 en post-transplantation d'organe.

D'autres cas de faux positifs peuvent s'expliquer par l'implication des cellules C de la thyroïde ou de cellules proches de part leur origine embryologique :

- certains carcinomes bronchiques à petites cellules
- cancer médullaire de la thyroïde
- tumeur carcinoïde
- thyroïdite de De Quervain.

Le taux de PCT est également augmenté dans les situations suivantes :

- dès les premiers jours chez les grands brûlés et ce en l'absence de TNF- α détectable et d'infection documentée
- chez le nouveau-né aux premiers jours de vie
- lors de la réaction de rejet du greffon contre l'hôte : dans une étude chez des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la médiane de la PCT est à $3,7 \pm 6,6$ µg/L au premier jour de fièvre
- dans le syndrome hyper Ig D : augmentation du taux de PCT dans une cohorte de 22 patients, le taux étant en règle inférieur à 2 µg/L²⁶
- dans l'insuffisance rénale préterminale ou en cas de séances itératives d'hémodialyse, les valeurs de PCT sont situées entre 0,5 et 1,5 µg/L et ce en dehors de tout contexte infectieux. Il a été suggéré, dans cette population, de prendre une valeur seuil de 1,5 µg/L.

e. Faux négatifs

Dans certaines situations d'infection bactérienne, le dosage de PCT peut être pris à défaut :

- en cas d'infection localisée : abcès des parties molles, médiastinite, appendicite aiguë non compliquée

- si le patient est vu très précocement : dans les 3 à 4 heures avant la sécrétion de PCT
- en cas d'antibiothérapie efficace au moment du dosage : chez l'adulte, la sensibilité pour le diagnostic d'infection systémique et pour un seuil de 0,5 µg/L est de 14 % si le patient est sous antibiotique à l'arrivée aux urgences *versus* 39 % s'il n'est pas sous antibiotique ¹⁹.

f. Applications cliniques

Le dosage de la PCT est inscrit sur la liste des examens remboursables par la sécurité sociale depuis 1997. Il est coté B100 ce qui correspond à un coût de 27 euros.

Ce que disent les recommandations

Sur les infections des voies respiratoires basses (recommandations de la Spilf de mars 2006) ²⁷

« Les examens biologiques sont d'un apport inconstant dans le diagnostic des PAC. Une franche hyperleucocytose, des valeurs de CRP et de procalcitonine élevées sont en faveur d'une PAC d'origine bactérienne. A l'inverse, des valeurs basses de CRP (< 11 mg/L) et de procalcitonine (< 0,25 µg/L) confirmées à J2 s'inscrivent contre une pneumonie relevant d'une antibiothérapie. »

Sur les méningites (recommandations de la Spilf de novembre 2008) ²⁸

« La PCT est performante pour distinguer précocement les méningites bactériennes des méningites virales. Une méta-analyse regroupant 13 articles avec un total de 1 774 enfants admis pour sepsis ou méningite rapporte une sensibilité de 83 à 100 % pour le diagnostic des méningites bactériennes et une spécificité de 70 à 100 %, globalement meilleures que celles de la CRP. La PCT au seuil de 0,5 µg/L semble un bon marqueur biologique, indépendant, pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales avec une sensibilité de 99 %, IC ₉₅ % [97-100 %] et une spécificité de 83 %, IC ₉₅ % [76-90 %]. Le jury recommande de réaliser un dosage de la PCT sérique pour aider au diagnostic de méningite bactérienne. »

Sur les sepsis sévères

Le dosage de la PCT fait partie de l'évaluation des sepsis sévères d'après les recommandations de l'American College of Critical Care Medicine et de l'Infectious Diseases Society of America.

i. Infection versus inflammation

- PCT dans les maladies systémiques

Chez un patient traité par immunosuppresseurs pour une maladie inflammatoire et consultant pour un syndrome fébrile, les deux hypothèses principales sont : une

complication infectieuse du traitement et une poussée de la maladie de fond, avec des conséquences thérapeutiques diamétralement opposées.

Eberhard *et al* ont montré que les valeurs de la PCT restaient normales au cours des poussées simples de vascularite à ANCA et n'augmentaient qu'en cas de complication infectieuse. Les autres marqueurs de l'inflammation s'élevaient dans les deux situations cliniques et avaient une spécificité inférieure à 15 %²⁹. L'augmentation de la PCT chez des patients lupiques infectés et non lors des poussées de lupus a été observée dans l'étude de Shin *et al*³⁰.

Delevaux *et al* ont montré que la PCT était supérieure à la CRP pour distinguer les infections bactériennes / fongiques des maladies inflammatoires non bactériennes chez des patients ayant de la fièvre et / ou un syndrome inflammatoire³¹.

Adam *et al* ont rapporté l'absence d'élévation de la PCT au cours de la maladie de Behçet en poussée³².

En cancérologie, Penel *et al* ont testé les performances de la PCT pour différencier les maladies infectieuses des fièvres paranéoplasiques. Dans cette étude rétrospective, la PCT était plus élevée dans le groupe infections que dans le groupe fièvres paranéoplasiques sans atteindre la significativité statistique (3,53 µg/L vs 0,74 µg/L ; $p = 0,14$)³³. On peut cependant critiquer le fait que le groupe infections comportait aussi bien des infections bactériennes que virales ou parasitaires et le fait que le moment où la PCT était dosée par rapport au début de la fièvre et / ou d'une antibiothérapie n'était pas précisé.

Il convient de rappeler que la PCT peut s'élever au cours du syndrome d'activation macrophagique, source potentielle de faux positifs notamment au cours du lupus systémique ou de la maladie de Still, ainsi que dans la maladie de Kawasaki et dans le syndrome d'hyper-IgD^{26,34}.

▪ PCT post-transplantation

On note un pic de PCT dans les deux à trois jours suivant la transplantation. Passée cette période, le dosage de la PCT permet de différencier en présence d'un patient fébrile une réaction de rejet aiguë (où la PCT reste basse) d'une complication infectieuse (où la PCT s'élève)³⁵.

▪ PCT et neutropénies fébriles

D'une manière générale, la PCT est plus élevée chez les patients ayant une infection microbiologiquement documentée (médiane : 1,24 µg/L), par comparaison avec les patients ayant une infection cliniquement documentée (0,27 µg/L) et avec ceux ayant une fièvre d'origine indéterminée (0,21 µg/L) et ce dès le premier jour de la fièvre^{36,37}.

Selon les études, la sensibilité varie de 51 à 60 % et la spécificité de 89 à 100 % pour le diagnostic d'infection documentée par rapport aux fièvres d'origine indéterminée et pour un seuil de 0,5 µg/L^{36,38}.

Pour distinguer une infection bactériémique d'une infection non bactériémique, la PCT a dans ces études une sensibilité variant de 44 à 73 % et une spécificité de 64 à 89 % pour des seuils entre 0,5 et 5 µg/L^{38,39}.

Ces différences de seuil retenus rendent difficiles la généralisation des résultats. La confrontation de la PCT à d'autres paramètres biologiques montre des caractéristiques voisines pour la CRP, l'IL-6 et l'IL-8³⁸⁻⁴⁰.

Plusieurs de ces travaux rapportent des épisodes de bactériémie sans élévation de la PCT, notamment lorsque la bactérie en cause est un staphylocoque coagulase négatif^{36, 40}.

Dans une étude chez des patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, la persistance d'une élévation de la PCT (au-dessus de 3 µg/L) au cinquième jour d'une neutropénie fébrile avait une sensibilité de 80 % et une spécificité de 100 % pour le diagnostic d'aspergillose invasive⁴¹.

En terme pronostique, une étude a rapporté que les valeurs de PCT et d'IL-6 étaient significativement plus élevées chez les patients dont l'épisode de neutropénie fébrile allait se compliquer et qu'une PCT inférieure ou égale à 0,4 µg/L au troisième jour de fièvre avait une VPN de 91 % pour la survenue de telles complications⁴².

La principale limite de l'ensemble de ces études est que la technique de dosage de la PCT utilisée est la méthode immunoluminométrique dont la sensibilité fonctionnelle est médiocre.

ii. Infection bactérienne-parasitaire versus infection virale

Dans le diagnostic étiologique des méningites, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, la PCT a une sensibilité de 70 à 100 % et une spécificité de 100 % pour prédire l'origine bactérienne, pour des seuils de positivité variant entre 0,2 et 5 µg/L selon les études⁴³⁻⁴⁵.

Compte-tenu de la cinétique de décroissance rapide de la PCT sous traitement adapté, le marqueur peut être pris en défaut au cours des méningites décapitées. L'indication principale du dosage de la PCT dans ce contexte est la prise en charge thérapeutique des méningites à examen direct négatif, ce d'autant que la formule du liquide céphalorachidien est panachée. Dans cette situation précise, il semble licite de proposer de débiter une antibiothérapie pour un seuil décisionnel à 0,5 µg/L.

L'utilisation de la PCT dans le cadre des infections respiratoires basses en pédiatrie a des résultats mitigés : la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de pneumonie bactérienne sont respectivement de 50 % et de 80 % pour un seuil à 2 µg/L dans une étude, et de 86 % et 87,5 % pour un seuil à 1 µg/L dans une autre étude^{46, 47}. Dans ces deux études, les valeurs de la PCT et de la CRP dans les infections bactériennes et dans les infections virales se recouvrent partiellement. La difficulté principale de ces études est l'absence d'homogénéité des critères de diagnostic étiologique des pneumonies qui repose souvent sur des arguments indirects (antigènes solubles, paires de sérum à 15 jours d'intervalle), plus que sur l'isolement direct de l'agent pathogène. Ceci soulève le problème du diagnostic d'une pneumonie bactérienne ou du moins de celle nécessitant une antibiothérapie.

L'équipe de Beat Müller en Suisse a rapporté la faisabilité et l'apport en termes d'économie d'antibiotiques du dosage de la PCT dans le cadre des infections respiratoires basses des adultes aux urgences²¹. Cette étude d'intervention démontrait ainsi clairement

que l'utilisation en contexte d'urgence de la PCT comme outil décisionnel pour l'antibiothérapie des suspicions d'infection respiratoire basse n'altérerait pas le pronostic et l'évolution d'une part, et d'autre part permettait d'éviter 47 % d'antibiotiques non justifiés. La même équipe rapporte dans une autre étude qu'en plus de la diminution du taux de prescription initiale d'antibiotiques, le suivi de la décroissance de la PCT au cours du traitement des pneumonies communautaires permet de réduire de manière significative la durée de l'antibiothérapie²².

Deux études ont confirmé ces données en soins primaires^{48, 49}.

Plus que la distinction entre infection virale et infection bactérienne, l'apport potentiel de la PCT réside vraisemblablement dans sa capacité à identifier les patients relevant ou non d'un traitement antibiotique, même si d'autres études sont encore nécessaires pour le confirmer.

iii. Marqueur prédictif de bactériémie

La PCT est un bon marqueur d'hémoculture positive. Avec une VPN excellente de 98 % dans les deux études ayant pris un seuil de 0,4 µg/L, les auteurs envisagent de limiter le prélèvement d'hémocultures aux patients ayant un dosage de PCT supérieur à ce seuil^{50, 51}.

iv. Marqueur pronostique

La valeur pronostique de la PCT avait déjà été entrevue dans l'étude *princeps* où les enfants qui avaient les sepsis les plus graves étaient ceux qui avaient les taux de PCT les plus élevés¹¹.

Depuis, l'ensemble des études publiées sur ce marqueur ont confirmé la corrélation entre la valeur absolue du dosage et le pronostic de l'infection.

Plusieurs auteurs ont rapporté que les valeurs de PCT augmentaient graduellement en fonction de la gravité de l'état septique selon la classification internationale en syndrome de réponse inflammatoire systémique-SRIS, sepsis, sepsis sévère et choc septique⁵²⁻⁵⁵.

Les performances de la PCT dans ce contexte étaient meilleures comparées à différents paramètres comme le TNF- α , l'IL-6, l'IL-8, le récepteur soluble du TNF, la CRP ou le taux de lactates, avec des seuils de PCT entre 1 et 2 µg/L pour le diagnostic de sepsis⁵²⁻⁵⁴.

La PCT est également corrélée aux scores de gravité utilisés en réanimation comme l'APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) ou au PSI (pneumonia severity index) utilisé pour évaluer la gravité des pneumonies communautaires^{56, 57}.

Les taux de PCT sont plus élevés chez les patients dont l'issue du sepsis sera fatale que chez les survivants⁵⁷⁻⁶⁰.

Selon les études, la valeur pronostique est mise en évidence sur le dosage initial de la PCT ou sur l'absence de décroissance du marqueur à 48 heures. Cette caractéristique cinétique a été confirmée au cours des accès palustres⁶¹.

CHAPITRE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. Méthode utilisée pour la revue de la littérature

L'objectif principal est d'apporter une réponse documentée à la question suivante : quelle valeur diagnostique peut-on donner à un dosage de la PCT chez un patient dont le tableau clinique évoque une pathologie infectieuse ? Les objectifs secondaires sont de savoir si ce dosage a une valeur pronostique, s'il a une valeur pour le suivi d'une antibiothérapie et de le comparer au dosage de la CRP.

Cette revue ne prend en compte que les études sur les patients adultes en service d'urgences, service de médecine interne, service de maladies infectieuses, service de gériatrie et en médecine générale. Elle cite sans les analyser les études majeures menées en milieu pédiatrique, en soins continus et de réanimation. Elle exclut les études portant sur l'utilisation de la PCT dans les circonstances suivantes : traumatisme, pancréatite, post-chirurgicale, cancérologie, hématologie.

Elle a été menée en interrogeant les bases de données Medline, Embase et Cochrane avec les limites suivantes : langue française ou anglaise, sujets adultes. Il n'a pas été posé de limite de date. Les mots clés utilisés ont été les suivants : « procalcitonin », « procalcitonin AND respiratory tract infection », « procalcitonin AND bronchitis », « procalcitonin AND primary care ». Outre les revues, les mises au point et autres articles ayant servi de source au premier chapitre de cette thèse, 53 publications dont quatre méta-analyses ont été retenues. La plus ancienne date de 1999.

Une première sélection s'est faite en lisant les titres des articles puis une deuxième sélection en lisant les résumés. La revue a été complétée par les bibliographies des articles sélectionnés. Enfin, les sommaires des revues suivantes : la revue de maladies infectieuses, CID, BMJ, Infection, Lancet, JAMA et NEJM ont également été consultés.

La lecture critique des articles s'est faite avec l'aide du guide de l'ANAES de janvier 2000⁶².

Les études sont séparées en études d'observation (38 études originales et 3 méta-analyses) et études d'intervention (7 études originales et 1 méta-analyse). Les études d'intervention concernent toutes des situations d'infection respiratoire. Les études d'observation sont regroupées par situation clinique. Pour chaque situation clinique, un résumé des études et une liste de leurs points faibles sont présentés avant une synthèse de toutes les études. Les études d'observation menées en médecine générale, au nombre de deux, constituent un chapitre à part.

II. Les études observationnelles

a. Différentes situations cliniques

i. Les méningites aiguës

D'après l'Institut National de Veille Sanitaire, l'incidence des méningites bactériennes aiguës communautaires était en 2006 de 2,23 / 100 000 habitants tous âges et toutes bactéries confondues²⁸. La mortalité à la phase aiguë, globalement 20 % chez l'adulte et les séquelles, 30 % environ en France restent élevées.

Le jury des recommandations de la Spilf recommande de réaliser un dosage de la PCT sérique pour aider au diagnostic de méningite bactérienne. En effet, si dans la majorité des cas, les données de l'examen clinique associées à l'aspect macroscopique du liquide céphalorachidien (LCR), aux résultats de la formule cytochimique et de l'examen direct du LCR suffisent à distinguer une méningite bactérienne d'une méningite virale, dans environ 20 % des cas, à la phase toute initiale de la prise en charge, cette distinction est rendue difficile pour diverses raisons :

- l'infection a été décapitée par une antibiothérapie préalable à la ponction lombaire
- la formule cytochimique du LCR n'est pas caractéristique
- l'examen direct du LCR est négatif après coloration de Gram⁶³.

Les hémocultures sont positives dans 50 à 75 % des cas.

Les études qui ont évalué la PCT dans les méningites aiguës, ont été réalisées d'abord chez l'enfant puis chez l'adulte. Gendrel *et al* rapportent que la procalcitonine sérique est le meilleur marqueur permettant de distinguer les méningites bactériennes des méningites virales chez les enfants⁴⁵. De 1999 à 2007, quatre études prospectives d'observation ont évalué les performances diagnostiques de la PCT chez des adultes.

Viallon *et al* : « la PCT sérique a une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic de l'origine bactérienne d'une méningite aiguë »⁴⁴

L'objectif de cette étude publiée en 1999, était de déterminer la validité de la PCT pour diagnostiquer une méningite et en particulier, pour différencier une origine bactérienne d'une origine virale. Les auteurs ont inclus 105 patients d'un service d'urgence, ayant une suspicion de méningite aiguë. Ils les ont divisés en trois groupes :

- le groupe « méningites bactériennes » (n = 23) : LCR trouble, taux de leucocytes dans le LCR > 1 500/mm³ avec plus de 50 % de neutrophiles, rapport glycorachie sur glycémie inférieur à 0,4, protéinorachie > 2 g/L, une amélioration des paramètres du LCR après 48 heures d'antibiothérapie et si le diagnostic de sortie était celui d'une infection bactérienne préalablement traitée
- le groupe « méningites virales » (n = 57) : culture virale positive, sérologie

positive, PCR positive, LCR clair avec réaction inflammatoire, bactériologie négative et évolution favorable sans antibiothérapie

- le groupe contrôle (n = 25) : leucocytes dans le LCR < 2/mm³

Les valeurs de la CRP, de la PCT et les paramètres du LCR (glycorachie, rapport avec la glycémie, protéinorachie et leucocytes) ont été relevés. Il existait pour toutes ces valeurs une différence significative entre le groupe « méningites bactériennes » et le groupe « méningites virales ». Les étendues des valeurs du rapport glycorachie / glycémie, de la protéinorachie, du taux de leucocytes dans le LCR et de la CRP se chevauchaient sur une large zone, ce qui n'était pas le cas pour les valeurs de la PCT. Les performances pour le diagnostic de méningite bactérienne (sensibilité et spécificité) de ces différents paramètres sont rapportées dans le tableau 2.

	Sensibilité	Spécificité
Protéinorachie > 1 g/L	95,6 %	80,4 %
Protéinorachie > 2 g/L	91 %	96,3 %
Glycorachie/glycémie < 0,4	78 %	98,7 %
PCT > 0,2 µg/L	100 %	100 %

Tableau 2 Sensibilité et spécificité de l'analyse cytochimique du LCR et de la PCT pour le diagnostic de méningite bactérienne (Viallon, 1999)

Une PCT < 0,5 µg/L (0,22 et 0,24 µg/L) a été retrouvée chez deux patients du groupe « méningites bactériennes » ; ils avaient tous les deux reçu une antibiothérapie au préalable.

La PCT a été détectée dans le LCR uniquement chez deux patients (3,8 et 1,6 µg/L) dont la ponction lombaire avait été traumatique provoquant un saignement. Ces deux patients avaient un taux élevé de PCT sérique : 101 et 42 µg/L.

Les auteurs concluent que la PCT est le meilleur marqueur pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales et ce d'autant plus que le patient n'a pas encore reçu d'antibiotique.

Les points faibles de l'étude :

- Le mode de sélection des patients n'est que partiellement décrit.
- Les trois groupes ne sont pas comparés sur les critères démographiques et cliniques qui pourraient être des facteurs de confusion.
- Les résultats des performances des tests sont limités à la sensibilité et à la spécificité sans calcul de l'intervalle de confiance.
- Petit nombre de méningites bactériennes (n = 23).

Schwarz *et al* : « la PCT sérique a une spécificité élevée pour distinguer les méningites bactériennes des méningites non bactériennes »⁴³

L'objectif de cette étude publiée en 2000, était de tester la valeur de la PCT pour distinguer une méningite bactérienne d'une méningite non bactérienne.

Les auteurs ont inclus 30 patients hospitalisés dans un service de neurologie. La méningite était d'origine bactérienne dans 16 cas.

Ces patients avaient une PCT significativement supérieure à celle des patients ayant une méningite non bactérienne : médiane à 1,75 µg/L (étendue : 0,16-59,92 µg/L) vs 0,24 µg/L (étendue : 0,12-0,29 µg/L), $p < 0,0001$.

Avec un seuil à 0,5 µg/L, la PCT avait, pour le diagnostic de méningite bactérienne, une spécificité de 100 %, IC_{95%} [79-100 %], une sensibilité de 69 %, IC_{95%} [41-89 %], une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 74 %.

La PCT était normale chez cinq patients qui avaient une méningite bactérienne : une méningite tuberculeuse, une méningite de Lyme, une méningite à staphylocoque, une méningite à streptocoque et une méningite attribuée à *Haemophilus influenzae*. La PCT augmentait (de 0,32 à 3,69 µg/L) dans les 48 heures chez un de ces cinq patients.

Après 48 +/- 12 heures de traitement, la PCT médiane passait de 1,75 à 1,05 µg/L chez les patients avec une méningite bactérienne. Les trois patients pour qui la PCT ne diminuait pas ont eu une complication. Chez tous les patients ayant une méningite non bactérienne, la PCT était toujours normale au dosage de contrôle à 48 +/- 12 heures.

Comparée aux autres paramètres biologiques, la PCT avait la meilleure spécificité mais une moins bonne sensibilité que la CRP, le taux de leucocytes sanguin et le taux de lactates dans le LCR.

La variable du LCR la plus sensible pour le diagnostic de méningite bactérienne était le taux de lactates : médiane à 2,54 mmol/L (étendue : 1,7-4,8 mmol/L) dans les méningites non bactériennes vs une médiane à 8,45 mmol/L (étendue : 1,7-20,3 mmol/L) dans les méningites bactériennes. Sa sensibilité dans l'étude était de 94 %.

Les auteurs concluent qu'une PCT élevée est très spécifique de l'origine bactérienne d'une méningite mais que des faux négatifs sont possibles.

Les points faibles de l'étude :

- Le mode de sélection des patients n'est que partiellement décrit.
- Absence de comparaison des deux groupes sur les critères démographiques (hormis l'âge) et cliniques.
- Petit nombre de méningites bactériennes (n = 16).

Jereb et al : « la PCT sérique est un bon marqueur de méningite bactérienne »⁶⁴

Cette étude slovène publiée en 2001 évaluait la PCT sérique et la PCT dans le LCR pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales et la comparait aux paramètres usuels (taux de leucocytes dans le sang, CRP, analyse cytochimique du LCR).

Les auteurs ont inclus 45 patients hospitalisés dans un service de maladies infectieuses. Les patients ont été divisés en deux groupes : le groupe méningites bactériennes et le groupe méningo-encéphalites à tiques. Les critères diagnostiques retenus pour poser le diagnostic de méningite étaient les suivants : taux élevé de leucocytes dans le LCR ($> 5 \times 10^6/L$) et signes cliniques évocateurs. Le diagnostic de méningite bactérienne (20 cas) était posé sur un examen microbiologique au direct du LCR positif ou l'isolement d'une bactérie sur le

LCR et/ou sur une hémoculture. Le diagnostic de méningo-encéphalite à tiques (25 cas) était posé chez les patients ayant une méningite aseptique et une sérologie positive.

Les deux groupes ont été comparés sur les données suivantes : âge, sexe, score de Glasgow, score APACHE, taux de leucocytes sanguins, CRP, taux de leucocytes dans le LCR, protéinorachie, rapport glycorachie / glycémie, PCT sérique et PCT dans le LCR.

Des différences hautement significatives ont été trouvées entre les deux groupes pour le score de Glasgow, le score APACHE et pour tous les paramètres biologiques. Mais toutes ces variables avaient une étendue de valeurs très large avec, souvent, une importante zone de chevauchement entre les deux groupes.

Il n'a pas été montré de corrélation entre la sévérité de la méningite à l'admission, jugée par le score de Glasgow et le score APACHE, et la valeur de la PCT.

Dans le groupe des méningites bactériennes (n =20), trois patients avaient un taux de leucocytes sanguin normal, deux avaient une CRP < 50 mg/L, treize avaient un taux de leucocytes dans le LCR < 2.10⁶/L, six avaient une protéinorachie < 2,2 g/L et trois avaient un rapport glycorachie / glycémie normal.

Dans le groupe des méningo-encéphalites à tique (n = 25), treize patients avaient un taux de leucocytes sanguin > 10.10⁹/L, deux avaient une CRP > 50 mg/L et un avait une protéinorachie > 2,2 g/L.

La médiane de la PCT dans le groupe des méningites bactériennes était de 6,45 µg/L (étendue : 0,25-43,76 µg/L) vs 0,27 µg/L (étendue : 0,05 à 0,44 µg/L) dans le groupe des méningo-encéphalites à tique.

Dans le groupe des méningites bactériennes, deux patients qui étaient deux cas de méningite à *Listeria* avaient une PCT < 0,5 µg/L.

La médiane de PCT dans le LCR pour le groupe des méningites bactériennes était de 1,27 µg/L (étendue : 0,13-2,75 µg/L).

Les performances diagnostiques des différents paramètres de l'étude sont résumées dans le tableau 3.

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Leucocytes sériques>10.10 ⁹ /L	85	48	56	80
CRP	90	92	90	92
Leucocytes LCR>2.10 ⁶ /L	35	100	100	66
Glycorachie/glycémie<0,23	85	100	100	89
Protéinorachie>2,2g/L	70	96	93	80
PCT sérique > 0,5 µg/L	90	100	100	93
PCT LCR > 0,5 µg/L	55	100	100	74

Tableau 3 Performances diagnostiques du taux de leucocytes sanguin, de la CRP, de la PCT et de l'analyse cytochimique du LCR pour le diagnostic de méningite bactérienne (Jereb, 2001)

Les auteurs concluent que la PCT sérique et la PCT dans le LCR sont deux bons marqueurs de méningite bactérienne avec une VPP maximale et une bonne VPN.

Les points faibles de l'étude :

- Le mode de sélection des patients n'est que partiellement décrit.

- Les résultats sont rendus sans intervalle de confiance.
- Petit nombre de méningites bactériennes (n = 20).

Ray et al : « la PCT sérique est le seul paramètre biologique dont l'efficacité diagnostique est supérieure à celle du jugement clinique »⁶⁵

Cette étude publiée en 2007 a évalué l'utilité de différents paramètres biologiques pour distinguer les infections bactériennes des infections non bactériennes dans 151 cas de méningites avec un examen de LCR négatif à la coloration de Gram. L'étude a été menée dans trois services d'urgences.

La PCT n'a été dosée que dans 63 cas. La CRP n'a été dosée que chez 112 patients.

Le diagnostic de méningite bactérienne (18 patients) était porté en présence de signes cliniques évocateurs associé à un des signes suivants :

- culture du LCR positive
- antigène soluble dans le LCR positif ou hémoculture positive
- pléiocytose du LCR avec PNN > 500/mm³ et amélioration rapide après initiation de l'antibiothérapie

Le diagnostic de méningite non bactérienne (133 patients) était porté pour les patients ayant une culture de LCR négative, des hémocultures négatives et des antigènes solubles dans le LCR négatifs, une culture virale positive dans le LCR, une PCR positive, une pléiocytose dans le LCR avec prédominance de cellules mononuclées ou en cas de guérison sans antibiotique.

La CRP, la PCT, les leucocytes dans le LCR, le rapport glycorachie / glycémie et la protéinorachie étaient significativement plus élevés dans le groupe « méningites bactériennes ». Toutefois, seule la PCT était supérieure au diagnostic du médecin urgentiste, avec une efficacité diagnostique égale à 0,99 ; IC_{95%} [0,95-1].

L'AROC de la CRP était de 0,81 ; IC_{95%} [0,58-0,92]. Elle était de 0,98 ; IC_{95%} [0,83-1] pour la PCT, avec une différence significative entre les 2 ($p < 0,05$).

Les performances diagnostiques des différentes variables sont résumées dans le tableau 4. Les valeurs seuil choisies pour chaque variable ont été déterminées à l'aide des courbes ROC.

	Se (%)	Sp (%)	RVP	RVN	Efficacité diagnostique
Diagnostic clinique	89	77	3,86	0,14	0,79
Leucocytes LCR > 3.10 ⁸ /L	50	94	8,33	0,53	0,71
Glycorachie/glycémie < 0,15	33	42	0,57	1,6	0,11
Protéinorachie > 1,31g/L	63	94	10,5	0,39	0,75
CRP > 22 mg/L	78	74	3	0,3	0,75
PCT > 2,13 µg/L	87	100	100	0,23	0,99

Tableau 4 Performances de la clinique, de l'analyse du LCR, de la CRP et de la PCT sérique pour le diagnostic de méningite bactérienne (Ray, 2007)

Les auteurs concluent que l'analyse du LCR est peu intéressante pour distinguer une méningite bactérienne d'une méningite non bactérienne en cas d'examen direct avec

coloration de Gram négatif alors que la PCT sérique a une excellente VPP de méningite bactérienne.

Les points faibles de l'étude :

- Les dosages biologiques ne s'étant pas fait à l'aveugle du médecin, son jugement clinique, critère évalué et comparé à la PCT dans cette étude, a pu être biaisé.
- Petit nombre de méningites bactériennes (n = 18).

Synthèse des quatre études

La PCT est évaluée en même temps que d'autres paramètres : la CRP, le taux de leucocytes sanguins et les différents paramètres de l'analyse cytochimique du LCR.

Dans toutes les études, la PCT est le paramètre qui a la meilleure spécificité.

Certains paramètres ont une meilleure sensibilité que la PCT :

- dans l'étude de Schwarz, la CRP, le taux de leucocytes sanguins et le taux de lactates sont plus sensibles que la PCT
- dans l'étude de Ray, l'évaluation clinique du médecin est plus sensible que la PCT

La valeur discriminante de la PCT varie selon les études de 0,2 à 2,13 µg/L.

Des faux négatifs de la PCT ont été mis en évidence : deux patients dans l'étude de Viallon (antibiothérapie préalable), cinq patients dans l'étude de Schwarz (tuberculose, Lyme, staphylocoque, streptocoque et *Haemophilus influenzae*)

Les lieux d'étude sont différents.

Les modes de sélection des patients sont différents. L'étude de Schwarz a exclu les patients qui avaient déjà reçu un antibiotique ; l'étude de Ray a exclu ceux qui avaient un examen de LCR positif à la coloration de Gram.

Le nombre de méningites bactériennes est dans toutes les études, peu important (entre 16 et 23).

Seule l'étude de Schwarz a utilisé le Kryptor[®], les trois autres ont utilisé le LUMitest.

Le tableau 5 est une synthèse des principaux résultats des quatre études.

Etude Année	Pays Lieu d'étude	Effectifs	Valeurs PCT (µg/L) MB	Valeurs PCT (µg/L) MNB	Valeur seuil proposée	Se (%)	Sp (%)
Viallon 1999	France Urgences	23 MB 57 MNB	Moyenne Etendue 13,8 0,22-101	Moyenne Extrêmes 0,03 0,01-1	0,2	100	100
Schwarz 2000	Allemagne Neurologie	16 MB 14 MNB	Médiane Etendue 1,75 0,16-59,92	Médiane Extrêmes 0,24 0,12-0,29	0,5	69	100
Jereb 2001	Slovénie Maladies infectieuses	20 MB 25 MNB	Médiane Etendues 6,45 0,25-43,76	Médiane Extrêmes 0,27 0,05-0,44	0,5	90	100
Ray 2007	France 3 services d'urgences	8 MB 55 MNB	Médiane Etendue 3,75 0,1-6,16	Médiane Extrêmes 0,07 0-0,08	2,13	87	100

Tableau 5 Synthèse des études évaluant la PCT dans les méningites aiguës
MB : méningites bactériennes, MNB : méningites non bactériennes

ii. Les situations de fièvre et / ou SRIS

Ce chapitre traite des publications qui ont étudié la PCT comme marqueur d'infection bactérienne sans spécificité sur l'origine de l'infection. Les patients avaient de la fièvre et / ou un SRIS. La PCT a été évaluée sur sa valeur prédictive de bactériémie et / ou sur sa valeur pronostique.

Nous avons retenu quatre méta-analyses et onze études originales dont six sont incluses dans la méta-analyse de Jones *et al.*

Les résultats des quatre-méta-analyses sont synthétisés dans le tableau 6. La méta-analyse de Uzzan *et al* incluait exclusivement des études menées en USI et, ses résultats n'ont donc pas été développés ici.

Auteur, année	OR diagnostique, (IC 95 %)	Population de patients
Simon, 2004	24,58 (7,96-75,94)	Patients hospitalisé
Uzzan, 2006	15,70 (9,10-27,09)	USI/chirurgie/traumatologie
Jones, 2007	9,86 (5,72-17,01)	Urgences
Tang, 2007	7,79 (5,86-10,35)	Patients sévères
Total	11,31 (7,29-17,53)	

Tableau 6 Synthèse des résultats des méta-analyses sur la valeur diagnostique de la PCT en cas de SRIS

Simon *et al* : « la PCT est supérieure à la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne »²⁶

Une méta-analyse publiée en 2004 par Simon *et al* a inclus les études prospectives qui évaluaient dans le même temps la CRP et la PCT comme marqueurs d'infection bactérienne chez des patients hospitalisés de toutes les classes d'âge. Elle a pris en compte 12 études regroupant 46 nouveau-nés, 638 enfants et 702 adultes provenant pour environ la moitié d'unités de soins intensifs.

La PCT était significativement plus performante que la CRP pour distinguer une infection bactérienne des causes non infectieuses d'inflammation (résultats poolés dans le tableau 7).

	Se (%) (IC 95 %)	Sp (%) (IC 95 %)	RVP (IC 95 %)	RVN (IC 95 %)
PCT	85 (76-91)	83 (68-92)	3,58 (2,99-4,28)	0,18 (0,15-0,23)
CRP	78 (70-85)	60 (38-79)	2,43 (2,03-2,92)	0,42 (0,36-0,49)

Tableau 7 Performances de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne vs inflammation sans infection (méta-analyse de Simon, 2004)

La PCT était significativement un meilleur marqueur que la CRP pour distinguer une infection bactérienne d'une infection virale (résultats poolés dans le tableau 8).

	Se (%) (IC 95 %)	Sp (%) (IC 95 %)	RVP (IC 95 %)	RVN (IC 95 %)
PCT	82 (65-92)	88 (50-98)	6,05 (4,67-7,82)	0,10 (0,06-0,15)
CRP	73 (62-82)	81 (55-93)	3,75 (3,06-4,59)	0,20 (0,15-0,27)

Tableau 8 Performances de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne vs infection virale (méta-analyse de Simon, 2004)

Les auteurs concluent que les performances de la PCT sont supérieures à celle de la CRP pour les patients hospitalisés suspects d'infection bactérienne.

Les points forts de cette méta-analyse :

- Technique de dosage de la PCT unique.
- Etudes prospectives.
- Comparaison PCT / CRP.

Les points faibles :

- Une seule base de données consultée (Medline) et les articles non publiés n'ont pas été recherchés.
- Absence de gold standard pour le diagnostic d'infection bactérienne.
- Absence d'évaluation de l'hétérogénéité entre les études.
- Seuils choisis de PCT variables.
- Classes d'âges différentes.
- Lieux d'étude différents.
- Pathologies différentes.

Jones *et al* : « la PCT a une valeur moyenne pour le diagnostic de bactériémie »⁶⁶

Dans un méta analyse publiée en 2007, Jones *et al* ont évalué les performances de la PCT pour diagnostiquer une bactériémie chez les patients des urgences suspects d'infection. Ils ont inclus 17 études totalisant 2 008 sujets. Les études étaient séparées en deux groupes : 8 études de niveau A (échantillons consécutifs ou randomisés de patients) et 9 études de niveau B (sous-groupes sélectionnés).

Les résultats poolés étaient les suivants :

L'ensemble des études

hétérogénéité modérée ($I^2 = 64 \%$)

AROC : 0,84 ; IC 95 % [0,75-0,90]

Les études de niveau A

petite hétérogénéité ($I^2 = 31 \%$)

OR : 9,86 ; IC 95 % [5,72-17,02]

AROC : 0,86 ; IC 95 % [0,78-0,90]

Les études utilisant un seuil de PCT à 0,4 ou 0,5 µg/L

hétérogénéité modérée

sensibilité : 76 % , IC 95 % [66-84]

spécificité : 70 %, IC₉₅ % [60-79]

Les auteurs concluent que les performances diagnostiques de la PCT dans ce contexte sont moyennes.

Les points forts de cette méta-analyse :

- Un seul type de lieu d'étude : les urgences.

Les points faibles :

- Patients de tous les âges, y compris des enfants.
- Grande variabilité des tableaux cliniques : le critère d'inclusion étant la suspicion d'infection jugée sur la prescription d'hémocultures.
- Seuils choisis de PCT variables.
- Pas d'indication sur la technique de dosage de la PCT.
- Une seule base de données consultée (Medline).

Tang *et al* : « la PCT ne permet pas de distinguer les sepsis des autres causes de SRIS chez des patients sévères »⁶⁷

L'objectif de cette méta-analyse publiée en 2007 était d'évaluer la valeur de la PCT pour le diagnostic de sepsis chez des patients dont l'état clinique était sévère.

Les auteurs ont sélectionné 18 études (13 en USI, 3 aux urgences et 2 en services de médecine) regroupant 2 097 patients (1 452 en USI, 440 aux urgences et 205 en services de médecine). Ils ont exclu les études qui ne portaient que sur un contexte particulier (chirurgie cardiaque, pancréatites, méningites, brûlures). Ils ont exclu les études en pédiatrie et les études évaluant la valeur pronostique de la PCT.

Les auteurs ont réparti les études en deux groupes d'après la classification de Sackett et Haynes : les études du groupe 1 sont des études en situation idéale et les études du groupe 2 sont des études en situation plus proche de la réalité. Le groupe 1 contenait 14 études et 1 602 patients. Le groupe 2 contenait quatre études et 495 patients.

Les principaux résultats poolés des performances de la PCT étaient les suivants :

Groupe 1 :

RVP : 3,03 ; IC₉₅ % [2,51-3,65]
RVN : 0,43 ; IC₉₅ % [0,37-0,48]
OR diagnostique : 7,79 ; IC₉₅ % [5,86-10,35]
AROC : 0,75

Groupe 2 :

Haute hétérogénéité entre les études (Cochran's Q = 21,57, $p < 0,001$ et I² = 86,1 %) ne permettant pas de fournir des résultats poolés.

L'ensemble des études

Hétérogénéité significative (Cochran's Q = 60,21, $p < 0,001$)
AROC : 0,78

Les auteurs concluent que les performances diagnostiques de la PCT sont faibles.

Les points-forts de cette méta-analyse :

- Les critères de qualité d'une revue de la littérature sont tous remplis
- Toutes les études analysées utilisent la même technique de dosage de la PCT

Les points faibles :

- L'absence d'examen gold standard pour le diagnostic et donc la définition du sepsis qui en fonction des études impose une documentation bactériologique ou inclut également les cas de forte suspicion (critères cliniques et radiologiques).
- Des lieux d'étude différents.
- Des choix de seuil de PCT différents.

Bossink *et al* : « la PCT est utile au diagnostic d'infection bactérienne chez les patients fébriles »⁶⁸

Dans cette étude prospective publiée en 1999 et incluse dans la méta-analyse de Jones, les auteurs ont cherché à comparer les valeurs diagnostique (infection bactérienne locale documentée et bactériémie) et pronostique de la PCT, de l'élastase- α 1-antitrypsine neutrophilique et de la lactoferrine comparativement aux variables cliniques.

Ils ont inclus 300 patients fébriles admis dans un service de médecine interne.

Ils ont relevé les variables cliniques et biologiques évaluées à l'inclusion puis quotidiennement durant deux jours.

Le tableau 9 résume les performances du dosage de la PCT pour la prédiction de trois événements : infection bactérienne locale, bactériémie et mortalité.

	Se (%)	Sp (%)	RVP
Infection bactérienne locale documentée	65	58	1.55
Bactériémie	75	52	1.56
Mortalité	68	49	1.33

Tableau 9 Validité de la PCT > 0,5 μ g/L pour le diagnostic d'infection bactérienne localement documentée, le diagnostic de bactériémie et la prédiction de mortalité (Bossink, 1999)

Les auteurs concluent que la PCT est moins sensible que le SRIS sur les trois critères de jugement mais est en revanche plus spécifique.

van Langevelde *et al* : « la PCT n'aide pas à identifier les patients à risque de décès parmi les patients fébriles »⁶⁰

Cette étude publiée en 2000 est incluse dans la méta-analyse de Jones.

Les auteurs ont évalué la capacité de la PCT et d'autres marqueurs biologiques (endotoxine et cytokines) à identifier les patients fébriles à haut risque de mortalité.

Ils ont inclus 464 patients fébriles consultant aux urgences.

Le RR de décès pour une PCT \geq 5 μ g/L était de 5,1 ; IC_{95 %} [1,7-15]. Dans le sous groupe des patients en état de choc à l'admission, il était de 11,9 ; IC_{95 %} [0,7-145]. Dans le sous-groupe des autres patients, il était de 3,7 ; IC_{95 %} [1,2-11].

La PCT était supérieure à 0,5 µg/L chez 89 % des patients avec bactériémie et chez 49 % des patients sans bactériémie.

Chez les patients avec bactériémie, une PCT anormale n'était pas associée à la mortalité ($p = 0,15$).

Dans le sous groupe des patients avec une infection à Gram négatif, une PCT anormale était associée à la mortalité : RR = 6,8; IC_{95%} [0,8-56].

	Patients en état de choc à l'admission			Autres patients		
	Survivants (n =24)	Décédés (n = 7)	RR de décès (IC _{95%})	Survivants (n =407)	Décédés (n = 26)	RR de décès (IC _{95%})
PCT µg/L	0,4 (0,2-24)	4,7 (0,9-31)	11,9 (0,7-145)	0,5 (0,2-2,4)	2,9 (0,5-13)	3,7 (1,2-11).

Tableau 10 Valeurs de la PCT : médiane (IQ) suivant l'état du patient à l'admission et son évolution (van Langevelde, 2000)

Le seuil de PCT choisi pour le calcul du RR est de 0,5 µg/L

Les auteurs concluent que seule l'endotoxine avec un RR de 13,7 ; IC_{95%} [1,4-136] aide à identifier les patients à risque de décès parmi les patients en état de choc à l'admission.

Hausfater *et al* : « utilité de la PCT comme marqueur d'infection systémique aux urgences »¹⁹

Cette étude publiée en 2002 fait partie de la méta-analyse de Jones.

Les auteurs ont inclus 195 patients suspects d'infection ou de maladie inflammatoire (prescription de CRP) et vus aux urgences.

Les patients ont été divisés en deux groupes suivant le diagnostic de sortie: infection systémique (n = 68), absence d'infection systémique (n = 127).

Les principaux diagnostics du groupe infection étaient : pneumonie (n = 18), pyélonéphrite aiguë (n = 12), cellulite (n = 12), prostatite aiguë (n = 7), paludisme (n = 6), péritonite (n = 3) et arthrite bactérienne (n = 2).

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
<i>Infection vs autre diagnostic</i>				
PCT > 0,5 µg/L	35	99	96	74
<i>Pneumonie vs bronchite</i>				
PCT > 0,5 µg/L	27	100	100	46
PCT > 0,2 µg/L	44	100	100	52
<i>Pyélonéphrite aiguë vs cystite</i>				
PCT > 0,5 µg/L	25	100	100	47
PCT > 0,2 µg/L	66	87	89	63

Tableau 11 Performances diagnostiques de la PCT pour le diagnostic d'infection, pour distinguer une bronchite d'une pneumonie et pour distinguer une PNA d'une cystite (Hausfater, 2002)

En analyse univariée, la PCT > 0,5 µg/l et la température > 38°C étaient significativement associées à l'infection systémique alors que la CRP ne l'était pas. En analyse multivariée,

la seule variable indépendamment associée à l'infection systémique était la PCT avec un OR à 43,5 ; IC_{95%} [7,9-1 000], $p = 0,0004$.

Tous les patients décédés dans le mois du groupe infection avaient une PCT > 0,5 µg/L.

Les patients décédés avaient une valeur de PCT à l'admission significativement plus élevée que celle des survivants : valeur moyenne : 17,8 µg/L vs 1,5 µg/L, $p < 0,001$.

Les patients qui avaient une PCT > 0,5 µg/L étaient plus à risque de décéder dans le mois avec un OR à 31,6 ; IC_{95%} [2,9-1 575], $p = 0,001$.

Les auteurs concluent que le dosage de la PCT peut être utile pour dépister les patients les plus sévères aux urgences.

Chirouze et al : « une PCT basse prédit l'absence de bactériémie chez un patient fébrile »⁵⁰

Cette étude publiée en 2002 est incluse dans la méta-analyse de Simon.

Son objectif était d'évaluer la valeur de la PCT pour distinguer les infections avec bactériémie des infections sans bactériémie chez des patients fébriles.

Tous les adultes hospitalisés dans un service de maladies infectieuses et dans un service de médecine interne pour fièvre aiguë (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ont été prospectivement inclus.

Sur les 165 patients, 22 (13 %) patients avaient une bactériémie.

Le taux moyen de PCT et de CRP étaient significativement plus élevés dans le groupe ayant une bactériémie que dans l'autre groupe. La différence la plus significative était retrouvée pour la PCT.

La plus forte valeur prédictive positive égale à 98,8 % était obtenue avec le seuil de PCT de 0,4 µg/L. Avec ce seuil, on trouvait 60 faux positifs et un faux négatif.

L'AROC de la PCT était de 0,83 et était significativement supérieure à celle de la CRP égale à 0,68 ; $p < 0,001$.

Le seul cas de bactériémie avec une PCT < 0,4 µg/L (PCT = 0,2 µg/L) concernait un patient ayant une cirrhose hépatique et une leucémie lymphoïde chronique.

Les auteurs concluent que la PCT peut aider les médecins à limiter la prescription d'hémocultures et la prescription d'antibiotiques.

Guyen et al : « la PCT peut être une aide à la prise en charge initiale des patients suspects de sepsis »⁶⁹

Cette étude publiée en 2002 est incluse dans la méta-analyse de Jones.

Les auteurs ont inclus 34 patients ayant un SRIS aux urgences pour évaluer la validité de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes pour le diagnostic précoce d'infection bactérienne. Les patients ont été répartis en deux groupes sur la base des éléments cliniques : 19 patients avec suspicion de bactériémie et 15 patients n'ayant pas de suspicion de bactériémie (infections mineures telles qu'une infection des voies respiratoires hautes ou une otite moyenne aiguë).

Ils ont obtenu les résultats suivants :

- les valeurs moyennes de PCT étaient significativement différentes ($p < 0,001$) entre les deux groupes : 67,89 µg/L (étendue : 15,24-120,54 µg/L) dans le groupe

« suspicion de bactériémie » (forte suspicion clinique et risque augmenté par les comorbidités ou une hospitalisation antérieure) vs 0,23 µg/L (étendue : 0,10-0,44 µg/L) dans le groupe « pas de suspicion de bactériémie ».

- les valeurs moyennes de CRP et du taux de leucocytes des deux groupes n'étaient pas significativement différentes
- les performances de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes pour le diagnostic d'infection bactérienne documentée sont résumées dans le tableau 12

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCT > 2 µg/L	78,9	100	100	78,9
CRP > 5 mg/L	68,42	0	46,42	0
Leucocytes < 4000 ou > 12000	47,4	46,7	52,9	41,2

Tableau 12 Performances de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes pour le diagnostic d'infection bactérienne (Güven, 2002)

Les deux valeurs les plus élevées de PCT (318 et 500 µg/L) correspondaient à des cas de pancréatite aiguë.

Les auteurs concluent que du fait de sa meilleure efficacité diagnostique (évaluée par l'AROC) et de sa plus grande spécificité comparativement à la CRP, la PCT peut être utile à la prise en charge des patients suspects de sepsis aux urgences, avant la documentation bactériologique.

Les points faibles de l'étude:

- Petit échantillon.
- Les performances sont calculées d'après les auteurs pour le diagnostic d'infection bactérienne documentée mais ils ne fournissent les résultats que pour les hémocultures.

Caterino *et al* : comparaison de la PCT et du taux de leucocytes pour le diagnostic de bactériémie chez des patients âgés ⁷⁰

Cette étude publiée en 2004 et incluse dans la méta-analyse de Jones, a évalué la PCT et le taux de leucocytes pour prédire une bactériémie chez des patients âgés de plus de 65 ans consultant aux urgences et jugés suspects d'infection (prescription d'hémocultures). Elle a inclus 108 patients répartis en trois groupes : bactériémie (n = 14), infection localisée (n = 64) et absence d'infection bactérienne documentée (n = 30).

Le tableau 13 est un résumé des performances diagnostiques du taux de PCT et du taux de leucocytes.

	Se (%) (IC 95 %)	Sp (%) (IC 95 %)	VPP (IC 95 %)	VPN (IC 95 %)	RVP	RVN
<i>Bactériémiques vs tous les autres</i>						
PCT > 0,2 µg/L	93 (79-100)	38 (28-48)	18 (9-27)	97 (92-100)	1,50	0,18
Taux de leucocytes anormal	57 (31-83)	55 (45-65)	16 (5-26)	89 (82-87)	1,27	0,78
<i>Bactériémiques vs non infectés</i>						
PCT > 0,2 µg/L	93 (79-100)	57 (39-74)	50 (31-69)	94 (84-100)	2,16	0,12
Taux de leucocytes anormal	57 (31-83)	66 (48-68)	44 (22-67)	81 (67-94)	1,68	0,65

Tableau 13 Performances diagnostiques de la PCT et du taux de leucocytes (Caterino, 2004)

Taux de leucocytes anormal : < 4 300 ou > 11 400/mm³

Les auteurs concluent que chez les patients âgés consultant aux urgences, la PCT au seuil de 0,2 µg/L est sensible (93 %) pour le diagnostic de bactériémie et que d'après le RVN égal à 0,18, elle est modérément utile pour éliminer le diagnostic.

On note que cette étude est peu précise sur le mode de sélection des patients.

Chan *et al* : « la PCT n'est pas meilleure que la CRP pour le diagnostic mais est utile pour le pronostic »²⁰

Cette étude publiée en 2004 est incluse dans la méta-analyse de Tang.

Il s'agit d'une étude prospective incluant 120 patients adultes consultant aux urgences. Les auteurs ont inclus tous les patients non traumatiques. En utilisant l'index de Youden, le meilleur seuil de PCT et de CRP était respectivement 0,6 µg/L et 60 mg/L. Comparée à la CRP, la PCT avait une sensibilité non significativement différente (69,5 % vs 67,2 %), une plus faible spécificité (64,6 vs 93,9 %) et une plus faible AROC (0,69 vs 0,88). A la différence de la CRP, le taux de PCT était significativement plus élevé chez les patients ayant une bactériémie positive ou en choc septique. Une analyse multivariée montrait que le SRIS, la CRP ≥ 60 mg/L et la PCT ≥ 0,6 µg/L étaient indépendamment associés à l'infection bactérienne et qu'un taux de PCT ≥ 2,6 µg/L était indépendamment associé à la survenue d'un choc septique avec un OR = 38,5 ; IC 95 % [5,6-263,5], *p* < 0,001.

Les auteurs concluent que la PCT n'est pas un meilleur marqueur d'infection bactérienne que la CRP pour les adultes consultant aux urgences mais que c'est un marqueur pronostique utile.

Aalto *et al* : « la PCT n'aide pas à prédire une bactériémie »⁵¹

Cette étude publiée en 2004 fait partie de la méta-analyse de Simon.

Le but de l'étude était d'évaluer la valeur prédictive de bactériémie de la PCT et d'autres marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6, IL-8 et récepteur IL-2 soluble).

Les auteurs ont inclus 92 patients à qui une hémoculture avait été prescrite (et par ce fait, jugés suspects d'infection) consultant aux urgences. Les patients ont été répartis en trois groupes à l'admission :

- tableau clinique infectieux avec foyer évident clinique ou sur examen complémentaire
- fièvre sans foyer infectieux évident
- ni fièvre ni foyer infectieux

Dix patients du premier groupe et trois patients du deuxième groupe avaient une bactériémie.

Le critère « foyer infectieux + fièvre » avait une sensibilité de 100 %, IC_{95 %} [75-100] et une spécificité de 16 %, IC_{95 %} [9-26] pour le diagnostic de bactériémie.

La PCT comme marqueur d'hémoculture positive avait les caractéristiques suivantes :

- AROC : 0,85 ; IC_{95 %} [0,62-0,94]
- avec un seuil à 0,4 µg/L, elle avait une sensibilité de 92 %, IC_{95 %} [64-100], une spécificité de 70 %, IC_{95 %} [58-79], une VPP de 33 %, IC_{95 %} [19-51] et une VPN de 98 %, IC_{95 %} [90-100]

La VPP étant faible, les auteurs concluent que la PCT ne peut être une aide à l'identification des patients bactériémiques mais ils évoquent l'hypothèse qu'elle soit une aide pour dépister une infection occulte chez des patients fébriles.

Aikawa *et al* : « la PCT est essentielle pour diagnostiquer les infections bactériennes »⁷¹

Cette étude publiée en 2005 est incluse dans la méta-analyse de Jones.

Les auteurs ont comparé la PCT à d'autres marqueurs biologiques (endotoxine, β-d-glucan, IL-6 et CRP) pour le diagnostic d'infection bactérienne chez des patients suspects d'infection (c'est-à-dire remplissant au moins deux des critères suivants : fièvre > 37,5°C ou < 36°C, leucocytes > 9 000 ou < 4 000/mm³, CRP > 30 mg/L). Les patients (n = 255) étaient recrutés dans sept hôpitaux différents.

Ils ont été répartis en cinq groupes : bactériémie (n = 20), infection bactérienne localisée (n = 70), absence d'infection bactérienne (n = 26), suspicion d'infection bactérienne (n = 69), pathologie non infectieuse (n = 60) auxquels ont été rajoutés vingt volontaires sains.

La comparaison des groupes sur les valeurs de PCT donnait les résultats suivants :

- la PCT était significativement plus élevée dans le groupe bactériémie et dans le groupe infection localisée comparés aux groupes infection non bactérienne et au groupe pathologie non infectieuse ($p < 0,05$).
- la PCT n'était pas significativement différente dans les groupes bactériémie et infection localisée ($p > 0,77$) qui ont été rassemblés en un seul groupe (infection bactérienne)
- la PCT n'était pas significativement différente dans les groupes infection non bactérienne et absence d'infection qui ont été rassemblés en un seul groupe (absence d'infection bactérienne)
- les caractéristiques de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne *vs* absence d'infection bactérienne étaient les suivantes :
 - AROC = 0,84, ce qui était significativement supérieure à celle de l'endotoxine (0,6 ; $p < 0,001$) et avait une tendance à être supérieure à celle

- de l'IL-6 (0,77 ; $p = 0,22$) et à celle de la CRP (0,78 ; $p = 0,32$) sans atteindre le seuil de significativité
- pour un seuil à 0,5 µg/L, la sensibilité était de 64,4 % et la spécificité de 86 %
- les valeurs de la PCT pour les infections à gram négatif et pour les infections à Gram-positif n'étaient pas significativement différentes
- le cas de paludisme avait une PCT à 8,7 µg/L

Les auteurs concluent que la PCT est spécifique des infections bactériennes.

Hausfater *et al* : « intérêt diagnostique et pronostique de la PCT chez des patients fébriles »⁷²

Dans cette étude publiée en 2007, les auteurs ont évalué la valeur de la PCT pour diagnostiquer une infection bactérienne ou parasitaire chez des patients fébriles.

Ils ont inclus de manière prospective 243 patients âgés de plus de 15 ans, consultant aux urgences.

Le diagnostic d'infection bactérienne ou parasitaire était posé par deux experts indépendants, à l'aveugle du résultat de la PCT, sur étude du dossier médical.

Ils ont réparti les patients en trois groupes :

- 167 (69 %) patients avaient une infection bactérienne ou parasitaire (un cas de paludisme et un cas de pneumocystose)
- 35 (14,5 %) avaient une infection virale
- 41 (16,5 %) avaient un autre diagnostic

Ils ont obtenu les résultats suivants :

- l'AROC pour le diagnostic d'infection bactérienne / parasitaire était de 0,77 ; IC_{95 %} [0,70-0,82], $p < 0,001$.
- le meilleur seuil était 0,2 µg/L avec une sensibilité = 77 %, IC_{95 %} [70-82] et une spécificité = 59 %, IC_{95 %} [48-70]
- pour une PCT ≥ 5 µg/L, 51 % des patients étaient critiques (décès ou admission en USI) vs 13 % pour une PCT < 5 µg/L
- l'analyse multivariée fournissait ce classement des OR pour les différents signes :
 - jugement du médecin : 7,54 ; IC_{95 %} [3,60-15,82], $p < 0,001$
 - PCT $\geq 0,2$ µg/L : 4,54 ; IC_{95 %} [2,19-9,39], $p < 0,001$
 - CRP ≥ 40 mg/L : 3,67 ; IC_{95 %} [1,79-7,53], $p < 0,001$
 - leucocytes $\geq 7 500/\text{mm}^3$: 3,17 ; IC_{95 %} [1,52-6,62], $p < 0,002$

Les auteurs concluent que la PCT peut être utile au diagnostic et à l'évaluation du pronostic des patients fébriles des urgences.

De Kruif *et al*: « valeur ajoutée de la PCT pour le diagnostic d'infection et le pronostic des patients fébriles »⁷³

Dans cette étude publiée en 2010, les auteurs ont évalué l'apport diagnostique de la PCT dans la prise en charge des patients aux urgences.

Ils ont inclus 211 patients fébriles hospitalisés dans un service de médecine interne. Ils les ont répartis en quatre groupes : infection confirmée (n = 73), infection probable (n = 58), infection non exclue (n = 46) et absence d'infection (n = 34).

Le tableau 14 contient les valeurs mesurées de la PCT dans les différentes situations.

	Tous	Infection confirmée	Infection probable	Infection non exclue	Pas d'infection
PCT μ g/L moyenne (IQ)	0,27 (0,06-1,57)	0,67 (0,15-3,3)	0,29 (0,06-1,79)	0,13 (0,03-0,51)	0,15 (0,04-0,35)

Tableau 14 Valeurs de la PCT dans différentes situations d'infection et d'absence d'infection (De Kruif, 2010)

En combinant la PCT, la CRP et le symptôme frissons, ils ont créé un score diagnostique ($= 0,01 * CRP + 2 * frissons + 1 PCT$) caractérisé par une AROC égale à 0,83, ce qui était supérieur au jugement du médecin ou au SRIS.

Synthèse des onze études

Le tableau 15 est un résumé des performances de la PCT dans ces différentes études. Ces études diffèrent par :

- le lieu d'étude
- le critère d'inclusion : fièvre, SRIS, suspicion d'infection jugée sur la prescription d'hémoculture, suspicion d'infection ou de maladie inflammatoire jugée sur la prescription de CRP, tous les patients non traumatiques, l'âge, l'association fièvre + prescription du dosage de taux de leucocytes et de CRP
- la techniques de dosage de la PCT : seules 2 études utilisent une autre technique que le LUMitest (le Kryptor[®] pour l'étude de Hausfater 2007, la récente technique par chimiluminescence pour l'étude de de Kruif)

Auteur, année	Pays	Effectif	Lieu	Seuil PCT (µg/L)	Se (%) (IC 95 %)	Sp (%) (IC 95 %)
Bossink, 1999	Pays-Bas	300	Sce hosp	0,5	65	58
van Langevelde, 2000	Pays-Bas	381	Urgences	0,5	81,8 (70,9-89,3)	51,4 (45,9-56,9)
Hausfater, 2002	France	195	Urgences	0,5	35	99
Chirouze, 2002	France	165	Sce hosp	0,4	95,5 (78,2-99,2)	57,4 (49,2-65,3)
Guven, 2002	Turquie	34	Urgences	2	100 (77,2-100)	81 (60-92,3)
Caterino, 2004	Etas-Unis	108	Urgences	0,5	53,8 (29,1-76,8)	71,6 (61,8-79,7)
Chan, 2004	Taiwan	120	Urgences	0,6	70,7	63,3
Aalto, 2004	Finlande	92	Urgences	0,4	92 (64-100)	70 (58-79)
Aikawa, 2005	Japon	176	7 hôpitaux	0,5	64,4	86
Hausfater, 2007	France	243	Urgences	0,2	77 (70-82)	59 (48-70)
De Kruif, 2010	Pays-Bas	211	Urgences	0,2	66	68

Tableau 15 Performances de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne : synthèse des résultats des études

Sce hosp : service de médecine hospitalier

iii. Les infections respiratoires

Epidémiologie et critères diagnostiques des infections respiratoires basses (d'après les recommandations de la Spilf de 2006 ²⁷)

Les infections respiratoires basses (IRB) sont d'une grande fréquence dans l'exercice des médecins généralistes, qui, en France, assurent leur prise en charge dans 96 à 98 % des cas.

On compte 10 millions de cas de bronchite aiguë par an en France. Elles sont le plus souvent de nature virale, survenant en contexte épidémique. Le diagnostic est clinique. Elles associent fréquemment des douleurs thoraciques à type de brûlures rétro-sternales et une toux, initialement sèche, puis grasse et productive en quelques jours. L'auscultation pulmonaire est normale ou retrouve des râles bronchiques. La fièvre dépasse rarement 39°C.

La radiographie thoracique est réservée au doute diagnostique.

L'évolution habituelle non compliquée, se fait en une dizaine de jours vers la guérison.

La surinfection bactérienne est évoquée devant l'association d'une expectoration purulente et de la persistance de la fièvre au-delà de 3 jours.

Une toux durable est une autre complication qui témoigne d'une hyperréactivité bronchique secondaire à la destruction de l'épithélium bronchique. Elle doit faire évoquer la possibilité d'une coqueluche.

L'incidence des pneumonies aiguës communautaires (PAC) est estimée entre 400 000 à 600 000 cas par an en France. Les signes cliniques sont rarement au complet parmi : toux, dyspnée, douleur latéro-thoracique, expectoration, fièvre, tachycardie, polypnée,

impression globale de gravité, matité localisée, foyer de crépitants. L'intérêt de la recherche en décubitus latéral de râles crépitants au niveau du poumon déclive, persistant en inspiration profonde, a été souligné. La présence de râles crépitants unilatéraux a une bonne valeur prédictive positive de PAC. L'association d'une fréquence respiratoire < 30/mn, d'un rythme cardiaque < 100/mn et d'une température < 37°9 a une bonne valeur prédictive négative de PAC. Chez le sujet âgé, la symptomatologie est encore plus trompeuse, parfois limitée à une confusion, une tachypnée, une dyspnée, ou l'aggravation d'une pathologie chronique préexistante, rendant plus difficile le diagnostic différentiel. La réalisation d'une radiographie thoracique de face est obligatoire dès qu'on évoque le diagnostic. En cas de cliché initial normal, un contrôle de face et de profil sera réalisé si la suspicion clinique persiste.

Les examens biologiques sont d'un apport inconstant dans le diagnostic des PAC. Une franche hyperleucocytose, des valeurs de CRP et de PCT élevées sont en faveur d'une PAC d'origine bactérienne. A l'inverse, des valeurs basses de CRP (< 11 mg/L) et de PCT (< 0,25 µg/L) confirmées à J2 s'inscrivent contre une pneumonie relevant d'une antibiothérapie.

Parmi les épisodes d'IRB, 15 % sont dus à une exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive (EABPCO) soit 2 000 000 cas annuels en France, dont 40 000 à 60 000 hospitalisations.

Le diagnostic positif d'EABPCO est malaisé car la symptomatologie est non univoque, en continuité des signes de BPCO. La définition des EABPCO retenue par la plupart des études utilise les critères modifiés d'Anthonisen qui sont soit la présence de 2 critères majeurs (aggravation de la dyspnée, augmentation de la purulence des expectorations, augmentation du volume des expectorations), soit un critère majeur et un critère mineur (fièvre sans cause apparente, toux, « rhume », augmentation de la fréquence respiratoire).

Le diagnostic d'origine infectieuse d'une EABPCO est délicat. L'infection semble en cause dans près de la moitié des cas. La distinction entre colonisation et infection reste floue. La fièvre est inconstante; les examens biologiques usuels et la radiographie thoracique sont peu contributifs. Par contre, la purulence franche des crachats est un argument clinique fort en faveur d'une infection bactérienne à l'origine de l'EABPCO.

La revue de la littérature a identifié quinze études concernant l'évaluation de la PCT dans les infections respiratoires de l'adulte : huit études observationnelles (dont une en médecine générale) et sept interventionnelles (dont deux en médecine générale).

Seules les sept études observationnelles menées en milieu hospitalier seront abordées dans ce chapitre. Les études menées en médecine générale et les études interventionnelles seront développées plus loin dans les chapitres qui leur sont dédiés.

Masiá *et al* : « l'apport de la PCT dans les pneumonies dépend de la classe PSI »⁵⁶

L'objectif de l'étude, publiée en 2005, était d'évaluer l'utilité diagnostique et pronostique de la PCT dans les pneumonies en fonction du score PSI.

Les auteurs ont inclus de manière prospective 240 cas de pneumonie hospitalisés. La PCT a été mesurée dans 185 cas.

L'étiologie a pu être documentée dans 131 cas : bactéries pathogènes classiques dans 56 cas, germes atypiques dans 43 cas, virus dans 16 cas et étiologie mixte dans 16 cas.

Dans 154 cas, les patients ont guéri sans complication. Il y a eu 49 cas de complication : six cas de choc septique, nécessité d'une ventilation mécanique dans quatre cas, deux cas d'abcès pulmonaire. Dix sept patients sont décédés.

Les patients ont été classés suivant le score PSI.

Les patients des classes PSI III à V avaient une valeur moyenne de PCT significativement plus élevée que celle des patients des classes I et II : 0,67 µg/L (étendue : 0,10 à 10,57 µg/L) vs 0,31 µg/L (étendue : 0,10 à 8,95 µg/L), $p = 0,01$.

Les patients qui ont eu des complications (dont le décès) avaient une valeur de PCT moyenne significativement plus élevée que les autres : 2,3 µg/L (étendue : 0,1 à 8,95) vs 0,36 µg/L (étendue : 0,1 à 10,57) ; $p < 0,0001$.

Parmi les patients des classes PSI I-II, les patients avec des pneumonies à bactéries classiques avaient des valeurs de PCT qui avaient tendance à être plus élevées que celles des patients avec des pneumonies à d'autres germes, mais la différence n'était pas significative ($p = 0,08$).

Il n'y avait pas de différence de valeurs de PCT suivant l'étiologie dans le groupe des patients des classes PSI III à V.

La survenue de complications et le décès étaient significativement associés à des valeurs de PCT plus élevées pour les patients des classes PSI III à V, contrairement aux patients des classes PSI basses.

Pour les 21 patients avec une PCT $\geq 0,5$ µg/L, le taux de mortalité était significativement plus élevé que pour les 164 autres patients ($p = 0,001$). L'analyse stratifiée sur le score PSI montrait : une PCT $\geq 0,5$ µg/L significativement associée au taux de mortalité ($p = 0,003$) pour les patients des classes III à V, ce qui n'était pas le cas pour les patients des classes I-II.

Les auteurs concluent que la PCT est intéressante pour prédire l'étiologie microbiologique des pneumonies des classes de score PSI bas. Pour les pneumonies de score PSI élevé, elle est un bon marqueur pronostique mais un mauvais marqueur diagnostique.

Le point faible de l'étude :

- Absence de gold standard pour le diagnostic étiologique : l'ensemble des examens microbiologiques manque de sensibilité.

Huang *et al* : « la PCT a de la valeur pronostique pour les pneumonies graves »⁷⁴

Le but de l'étude, publiée en 2008, était de savoir si la PCT ajoutait de l'information pronostique à celle des scores PSI et CURB-65.

C'est une étude multicentrique (28 services d'urgence), prospective, incluant 1 651 patients avec une pneumonie (diagnostic clinique et radiologique).

Le critère de jugement principal était la mortalité à 30 jours et les critères de jugement secondaires étaient : la mortalité à 90 jours, la durée du séjour hospitalier et l'admission en USI.

Les auteurs montraient qu'utilisés seuls la PCT, le score PSI et le score CURB-65 étaient des marqueurs pronostiques moyens. Les caractéristiques de la PCT (avec un seuil à 0,1 µg/L) pour prédire la mortalité à 30 jours étaient les suivantes : spécificité de 35 %, sensibilité de 92 %, RVP de 1,41 ; IC_{95 %} [1,32-1,51] et RVN de 0,22 ; IC_{95 %} [0,11-0,43]. Ajoutée au score de PSI, pour tous les patients ou pour les patients des classes PSI I-III, la PCT n'était pas non plus performante.

Pour les patients des classes PSI IV-V, son RVN était de 0,09.

Pour les 25 % de sujets ayant les taux de PCT les plus bas, la mortalité à 30 jours était faible, quelle que soit l'évaluation clinique du pronostic. Les taux les plus bas de PCT étaient également associés à une fréquence plus basse des autres évolutions défavorables.

Les auteurs concluent qu'ajoutée aux scores habituellement utilisés, la PCT peut apporter de l'information pronostique supplémentaire pour les patients à risque élevé.

Krüger *et al* : « la PCT aide à prédire le diagnostic étiologique des pneumonies »⁷⁵

L'étude CAPNETZ en Allemagne analyse les données de toutes les pneumopathies aiguës communautaires de médecins généralistes sentinelles et des hôpitaux participants. A l'aide de ces données, Krüger *et al* ont publié en 2009 une étude dans laquelle ils se sont intéressés à la valeur de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes pour prédire l'origine microbiologique des pneumonies.

Les auteurs montraient que les valeurs de ces trois paramètres étaient significativement plus élevées en cas d'infection à une bactérie typique qu'en cas de germe atypique ou de virus. Elles ne permettaient pas de distinguer les bactéries atypiques des virus.

A la différence de la CRP et du taux de leucocytes, la PCT était significativement corrélée à la sévérité de la pneumonie (évaluée par le score CRB-65). En tant que marqueur de score CRB-65 >1, l'AROC de la PCT était de 0,69 ; IC_{95 %} [0,66-0,71], ce en quoi elle était supérieure à la CRP et au taux de leucocytes ($p < 0,0001$).

Le CRB-65, la PCT, la CRP et le taux de leucocytes étaient significativement plus élevés chez les patients hospitalisés que chez les patients traités en ambulatoire ($p < 0,0001$).

Les auteurs concluent que la PCT, la CRP et le taux de leucocytes sont de façon générale plus élevés en cas de pneumonie à germe typique mais ils ne permettent pas de prédire l'étiologie au niveau individuel. Ils concluent de plus que seule la PCT est utile à l'évaluation de la sévérité des PAC.

Les points faibles de l'étude :

- Absence de gold standard pour le diagnostic étiologique
- Absence de comparaison entre les groupes sur les critères démographiques et cliniques

Kang *et al* : « la PCT aide au diagnostic différentiel tuberculose / pneumonie aiguë communautaire »⁷⁶

Dans cette étude publiée en 2009, les auteurs ont évalué l'utilité de la CRP et de la PCT pour distinguer les tuberculoses pulmonaires des pneumonies aiguës communautaires bactériennes dans une région où la prévalence de la tuberculose est moyenne.

Ils ont inclus 87 patients dont 57 ayant une PAC bactérienne et 30 ayant une tuberculose pulmonaire. La valeur moyenne de la CRP en cas de PAC bactérienne était de 145,8 mg/L (étendue : 30 à 366,1 µg/L) vs 52,7 mg/L (étendue : 2,4 à 132,2 µg/L) en cas de tuberculose pulmonaire ($p < 0,001$).

La valeur moyenne de la PCT était de 0,514 µg/L (étendue : 0,01 à 27,75 µg/L) en cas de PAC bactérienne vs 0,029 µg/L (étendue : 0,01 à 0,87 µg/L) en cas de tuberculose pulmonaire ($p < 0,001$). Ils ont trouvé que les deux marqueurs n'étaient pas différents dans leur valeur discriminative ($p = 0,733$).

Les auteurs concluent que la CRP et la PCT sont utiles pour faire la distinction tuberculose pulmonaire / PAC dans les régions où la prévalence de la tuberculose est moyenne.

Les points faibles de l'étude :

- Différence d'âge entre les deux groupes (patients plus jeunes dans le groupe tuberculose).
- Petit nombre de sujets.

De Jager *et al* : cinétique de la PCT dans la légionellose ⁷⁷

Le but de l'étude, publiée en 2009, était d'évaluer l'intérêt de la PCT dans les pneumonies à *Legionella pneumophila*.

Dans cette étude rétrospective incluant 18 patients avec une légionellose, les auteurs ont mis en évidence que le taux de PCT initial était significativement plus élevé chez les patients admis secondairement enUSIC : valeur moyenne de 26,7 µg/L (étendue : 4,6 à 55,7 µg/L) vs 6,9 µg/L (étendue : 0,3 à 29,3 µg/L) chez les autres patients ($p = 0,019$).

Les auteurs concluent que la PCT peut être un outil utile dans l'évaluation initiale et dans le suivi d'une légionellose.

Les points faibles de l'étude :

- Petit nombre de sujets.
- Etude rétrospective.

Menéndez *et al* : « la PCT aide à prévoir les complications des pneumonies » ⁷⁸

Le but de l'étude, publiée en 2009, était d'évaluer la valeur pronostique de la PCT et de la CRP après 72 heures de traitement d'une pneumonie.

Les auteurs ont inclus 394 patients hospitalisés pour une PAC. Ils ont mis en évidence que les 220 patients cliniquement stables à 72 heures avaient des valeurs de CRP (42 mg/L vs 70 mg/L) et des valeurs de PCT (0,33 µg/L vs 0,48 µg/L) inférieures aux autres.

En cas de stabilité clinique à 72 heures associée à une CRP inférieure à 30 mg/L et une PCT inférieure à 0,25 µg/L, aucune complication sévère (ventilation mécanique, choc, admission enUSIC, décès) n'était observée.

Heppner *et al* : valeur pronostique de la cinétique de la PCT sur 3 jours dans les pneumonies du sujet âgé ⁷⁹

Dans cette étude publiée en 2009, les auteurs ont comparé chez 17 patients âgés de plus de 70 ans, hospitalisés dans un service de médecine interne, les taux de PCT, de CRP et de leucocytes à l'entrée et leur évolution à 24 heures. Ils n'ont pas mis en évidence de corrélation entre les valeurs à l'admission et l'évolution des malades. Ils ont par contre observé une nette augmentation de la PCT en 24 heures dans le groupe de patients décédés, ce qu'ils n'ont pas observé pour la CRP et le taux de leucocytes.

Les auteurs concluent que la PCT et la CRP dosées à 72 heures peuvent apporter de la valeur ajoutée aux critères cliniques sur la prédiction d'absence de complications des pneumonies du sujet âgé.

Les points faibles de l'étude :

- Petit nombre de sujets.
- Subjectivité du diagnostic de pneumonie, en particulier chez les patients âgés.

Synthèse des sept études

Le tableau 16 est un résumé des résultats de toutes ces études. Elles diffèrent par :

- le lieu d'étude
- la technique de dosage : le LUMItest (Masia, Kang, Jager, Menendez) ou le Kryptor[®] (Huang, Kruger)
- le critère de jugement : étiologie, pronostic, diagnostic différentiel PAC / tuberculose, cas particulier de la légionellose.

Etude	Sujets, pathologie	Type d'étude	Objectif	Résultats
Masia, 2005, Espagne	240, pneumonie	Prospective	Valeur étiologique et pronostique	Bonne valeur étiologique chez les patients ayant un score PSI bas. Bonne valeur pronostique chez les patients ayant un score PSI haut.
Huang, 2008, Etats-Unis	1651, pneumonie	Prospective, multicentrique	Valeur pronostique : mortalité à 30 jours	Pour les pneumonies des classes PSI I à III : pas de valeur ajoutée pronostique. Pour les pneumonies des classes PSI IV/V : le RVN pour une valeur de PCT appartenant au 1/3 inférieur est de 0,09.
Krüger, 2009, Allemagne	1337, pneumonie	Prospective, multicentrique	Valeur étiologique Comparaison à la CRP et taux de leucocytes	Utilité des 3 marqueurs pour distinguer les infections bactériennes typiques des infections à germes atypiques et virales. Pas d'utilité pour distinguer les bactéries atypiques des virus. La PCT est corrélée au score CURB-65, à la différence de la CRP et du taux de leucocytes.
Kang, 2009, Corée	87, pneumonie	Prospective	Distinction PAC / tuberculose pulmonaire Comparaison à la CRP	CRP plus élevée en cas de PAC : moyenne = 145,8 mg/L (étendue : 30-366,1) vs 52,7 mg/L (étendue : 2,4 et 132,2) en cas de tuberculose pulmonaire ; $p < 0,001$. PCT plus élevée en cas de PAC : moyenne = 0,514 µg/L (étendue : 0,01-27,75) vs 0,029 µg/L (étendue : 0,01-0,87) en cas de tuberculose pulmonaire ; $p < 0,001$. Pas de différence entre les 2 marqueurs ($p = 0,733$).
Jager, 2009, Pays-Bas	18, légionelloses	Rétrospective	Valeur pronostique cinétique	PCT plus élevée chez les patients admis enUSIC = 26,7 µg/L (étendue : 4,6-55,7) vs 6,9 µg/L (étendue : 0,3- 29,3); $p = 0,019$. Corrélation significative entre le score APACHE et la PCT à l'admission ($r = 0,86$; $p = 0,027$). Une valeur de PCT qui était élevée au cours du traitement = indicateur d'évolution défavorable.
Menendez, 2009, Espagne	394, PAC	Prospective	Valeur pronostique Comparaison CRP	CRP et PCT inférieures chez les patients cliniquement stables à 72 h : moyenne CRP = 42 mg/L vs 70 mg/L moyenne PCT = 0,33 µg/L vs 0,48 µg/L.
Heppner, 2009, Allemagne	17, âge > 70 ans, PAC	Observation	Valeur pronostique Cinétique Comparaison CRP, leucocytes, PCT et score CURB-65	Pas de corrélation CURB-65 à l'admission- évolution clinique. Pas de différence significative sur les valeurs de leucocytose, CRP et PCT entre les patients décédés et les survivants. Croissance plus importante de la PCT en 24 h dans le groupe des patients décédés.

Tableau 16 Résumé des études observationnelles évaluant la PCT dans les pneumonies à l'hôpital

iv. Les infections urinaires

Epidémiologie et critères diagnostiques des infections urinaires (d'après les recommandations de la Spilf de 2008)

Les infections urinaires communautaires représentent le second site d'infection bactérienne communautaire après l'appareil respiratoire. Une infection urinaire est par définition symptomatique. Les signes cliniques permettent de différencier cystite, pyélonéphrite et prostatite.

La cystite aiguë se reconnaît facilement sur la base de trois signes : brûlures et douleurs à la miction, pollakiurie, mictions impérieuses. Chez une femme adulte, la présence des deux premiers signes, associée à l'absence de prurit et de pertes vaginales, donne une probabilité de cystite aiguë supérieure à 90 %. Outre ces trois signes classiques, la conférence de consensus française indique l'absence de fièvre, l'absence de lombalgie (évocatrices d'une pyélonéphrite) et la présence éventuelle d'une hématurie macroscopique. L'hématurie est fréquente (environ 30 %) et ne constitue pas un signe de gravité de l'infection. Le diagnostic clinique doit s'assurer qu'il n'existe aucun facteur de complication et qu'il ne s'agit pas d'une pyélonéphrite aiguë de présentation fruste (fébricule, lombalgie sourde).

La bandelette urinaire dont la VPN est supérieure à 95 % est le seul examen complémentaire recommandé dans la cystite simple.

Le tableau clinique typique de pyélonéphrite aiguë associe, de façon inconstante, des signes de cystite souvent inauguraux et discrets et des signes témoignant d'une atteinte parenchymateuse rénale : fièvre / frissons, douleurs de la fosse lombaire souvent discrètes voire absentes (le plus souvent unilatérales, à irradiation descendante vers les organes génitaux, spontanées ou provoquées par la palpation ou la percussion de la fosse lombaire), éventuellement empatement à la palpation. Des signes digestifs (vomissements, diarrhée, météorisme abdominal) sont parfois au premier plan.

Les examens à pratiquer en urgence sont la bandelette urinaire et l'ECBU avec antibiogramme.

En cas de sepsis grave, des hémocultures doivent être réalisées. Il existe une bactériémie chez 10 à 20 % des patients hospitalisés pour PNA simple. Elle n'aggrave pas le pronostic dans ce contexte.

Il n'y a pas lieu de demander systématiquement d'autres examens biologiques (NFS, CRP, créatinine) dans les PNA simples d'évolution favorable.

Une échographie est recommandée dans les 24 heures à la recherche d'un obstacle avec dilatation des voies urinaires justifiant un drainage chirurgical en urgence.

En cas de pyélonéphrite aiguë compliquée, le bilan minimal à réaliser en urgence comprend les examens suivants :

- bandelette urinaire
- ECBU avec antibiogramme
- créatininémie
- NFS

- marqueurs de l'inflammation

Les hémocultures sont le plus souvent nécessaires. Il semble, en effet, que, contrairement aux PNA simples, l'existence d'une bactériémie dans les PNA compliquées soit un facteur péjoratif.

La réalisation en urgence d'un examen d'imagerie est recommandée (un uro-TDM ou une échographie des voies urinaires).

Toute infection urinaire masculine doit être gérée comme une prostatite. La prévalence varie entre 5 et 9 %. Le tableau clinique typique associe des signes fonctionnels urinaires (brûlures mictionnelles, impériosité, pollakiurie, dysurie, rétention d'urine, urines troubles), des douleurs pelviennes indépendantes de la miction (fièvre, frissons, malaise). Il existe des formes peu symptomatiques. Au toucher rectal, la glande prostatique peut apparaître augmentée de volume, plus ou moins tendue, très douloureuse.

Une bandelette urinaire, à valeur d'orientation, doit être réalisée en urgence. L'ECBU est systématique. La réalisation d'hémocultures est le plus souvent justifiée. Le dosage de PSA en phase aiguë n'est pas recommandé.

Une échographie des voies urinaires par voie sus-pubienne est recommandée.

Dans une revue de la littérature de 1997 à 2008 s'intéressant à la valeur diagnostique de marqueurs biologiques dans les infections urinaires, Nanda *et al* ont retenu six études prospectives évaluant la PCT. Toutes ces études ont été menées en pédiatrie avec comme objectif de distinguer les pyélonéphrites aiguës des infections urinaires basses. La sensibilité de la PCT variait de 58 % à 94,1 % et la spécificité de 36,4 % à 93,6 %⁸⁰. Nous avons retenu ici trois études qui ont évalué la PCT dans les infections urinaires de l'adulte.

Martinot *et al* : « la PCT est un marqueur spécifique mais peu sensible de pyélonéphrite aiguë »⁸¹

Le but de cette étude rétrospective publiée en 2001 était d'évaluer la valeur de la PCT pour le diagnostic de pyélonéphrite de l'adulte.

Les auteurs ont comparé les valeurs de la PCT dans un groupe de patients hospitalisés en service de maladies infectieuses pour pyélonéphrite à celles obtenues dans un groupe témoin constitué de patients ayant une pathologie autre qu'une infection bactérienne ou fongique.

La PCT médiane dans le groupe pyélonéphrite était significativement plus élevée que la PCT médiane dans le groupe témoin : 0,46 µg/L vs 0,21 µg/L ($p < 0,0005$). Pour la CRP, les valeurs médianes étaient de 51,4 µg/l pour le groupe témoin vs 220 mg/l pour le groupe pyélonéphrite ($p < 0,0005$). Avec un seuil de 0,5 µg/L, la PCT avait une sensibilité de 44 % et une spécificité de 92 %. En comparaison, avec un seuil de 50 mg/L, la CRP avait une sensibilité de 91 % et une spécificité de 33 %.

Les points faibles de l'étude :

- Petit nombre de PNA (n =30).
- Les intervalles de confiance ne sont pas calculés.

- Les seules caractéristiques calculées sont la sensibilité et la spécificité. Les auteurs n'ont pas construit de courbe ROC et n'ont calculé ni les valeurs prédictives ni le rapport de vraisemblance.

Lemiale *et al* : « un dosage unique de PCT n'aide pas à prédire l'évolution des pyélonéphrites aiguës »⁸²

Le but de cette étude publiée en 2007 était d'évaluer la capacité de la PCT à distinguer les pyélonéphrites d'évolution compliquée des pyélonéphrites d'évolution simple et donc, à décider de l'hospitalisation.

Ils ont inclus de manière prospective 58 femmes consultant aux urgences pour pyélonéphrite. Ils ont comparé les valeurs de PCT dans le groupe des femmes ayant eu une évolution compliquée (11 patientes) et dans le groupe des femmes ayant eu une évolution simple (47 patientes). La différence trouvée n'était pas significative.

L'AROC était de 0,67 ; IC_{95%} [0,51-0,86].

La comparaison de la PCT chez les femmes ayant une bactériémie (5 femmes dans chaque groupe) et chez celles n'ayant pas eu de bactériémie a montré un taux significativement plus élevé dans le groupe bactériémie : médiane égale à 3,22 µg/L (P₂₅-P₇₅ : 1,7-6,06 µg/L) vs 0,06 µg/L (P₂₅-P₇₅ : 0,01-0,45 µg/L).

Le point faible de l'étude :

- Petit nombre de sujets (n = 58)

Claessens *et al* : « on ne peut pas s'aider de la PCT pour décider de l'hospitalisation d'une pyélonéphrite aiguë »⁸³

Dans une étude prospective et multicentrique menée dans 12 services d'urgences, Claessens *et al* ont inclus 582 patients ayant une pyélonéphrite afin de savoir si les marqueurs biologiques évalués (PCT, CRP et ANP) pouvaient aider à la décision de l'hospitalisation. Les dosages étaient réalisés à l'aveugle. Les patients étaient, à 28 jours, sur analyse de leurs dossiers par un comité d'experts et au vu de l'évolution, répartis en deux groupes : ceux qui auraient du être hospitalisés (126 patients) et ceux qui auraient du être traités en ambulatoire (456 patients). Les deux groupes ont été comparés sur les valeurs des trois marqueurs.

Les taux des trois marqueurs étaient significativement plus élevés dans le groupe « à hospitaliser » ($p < 0,01$ pour chaque marqueur).

Les AROC étaient de 0,75 ; IC_{95%} [0,71-0,80] pour la PCT ; 0,69 ; IC_{95%} [0,64-0,74] pour la CRP et 0,75 ; IC_{95%} [0,69-0,80] pour l'ANP. Les performances de l'ANP et de la PCT étaient semblables ($p = 0,77$). Celles de la CRP et de l'ANP n'étaient pas significativement différentes ($p = 0,07$) alors que celles de la CRP et de la PCT l'étaient ($p < 0,01$).

Le calcul des rapports de vraisemblance montrait qu'aucun des trois marqueurs n'était intéressant en pratique clinique.

Synthèse des trois études

Les études diffèrent par :

- le lieu d'étude: un service de maladies infectieuses pour l'étude de Martinot, un service d'urgences pour les 2 autres études (Lemiale, Claessens)
- le critère de jugement : diagnostic de PNA (Martinot), pronostic (Lemiale), nécessité d'une hospitalisation (Claessens)
- la technique de dosage : LUMItest (Martinot, Lemiale), Kryptor® (Claessens)

Au vu des résultats de ces trois études, le seul intérêt de la PCT dans les infections urinaires est sa spécificité pour le diagnostic de PNA jugée par comparaison avec un groupe témoin.

Le tableau 17 est un résumé des résultats de ces trois études.

Auteur Année	Pays Lieu d'étude	Type d'étude	Effectifs	Technique de dosage,	Critère de jugement	Principal résultat	Conclusion
Martinot 2001	France Maladies Infectieuses	Rétrospective	30 PNA 27 témoins	LUMItest	Diagnostic de PNA	Se = 44 % Sp = 92 %	Plus spécifique que la CRP
Lemiale 2007	France Urgences	Prospective	58 femmes PNA	LUMItest	Pronostic	Comparaison PCT groupe « évolution favorable »/groupe « évolution défavorable » : pas de différence significative	La PCT n'aide pas à prédire l'évolution d'une PNA
Claessens 2010	France, 12 services d'Urgences	Prospective, multicentrique	582 PNA	Kryptor®	Hospitalisation	AROC = 0,75 ; IC ₉₅ % [0,71- 0,80]	Pas d'utilité clinique (jugée sur le RV)

Tableau 17 Synthèse des résultats des études évaluant la PCT dans les infections urinaires

v. Les endocardites infectieuses

Epidémiologie et critères diagnostiques des endocardites infectieuses (d'après les recommandations de l'ESC de 2009 ⁸⁴)

L'endocardite infectieuse (EI) reste une pathologie de mauvais pronostic et ayant un taux de mortalité élevé. Son incidence et son taux de mortalité n'ont pas diminué en 30 ans.

Les tableaux cliniques prennent différentes formes, en fonction de la manifestation initiale, de l'éventuelle cardiopathie sous-jacente, du micro-organisme impliqué, d'éventuelles complications et des caractéristiques du patient. Cette variabilité impose une approche pluridisciplinaire de la maladie impliquant les médecins généralistes, les cardiologues, les chirurgiens, les bactériologistes, les infectiologues et parfois d'autres spécialistes comme les neurologues, les neurochirurgiens, les radiologues et les anatomo-pathologistes.

Le profil épidémiologique de la maladie a évolué ces dernières années dans les pays industrialisés. Alors qu'avant elle touchait surtout des sujets jeunes ayant une

valvulopathie identifiée (rhumatismale le plus souvent), elle touche maintenant des sujets plus âgés. De nouveaux facteurs de risque sont apparus : les prothèses valvulaires, la sclérose valvulaire dégénérative, la toxicomanie intra-veineuse, ceux-ci s'ajoutant à une plus grande utilisation de procédures médicales invasives à risque de bactériémie provoquant des EI associées aux soins.

La présentation clinique de l'endocardite infectieuse est très variable. Elle peut prendre l'aspect d'une infection aiguë, rapidement évolutive comme celui d'une infection subaiguë voire chronique conduisant à envisager d'autres diagnostics. Quatre vingt dix pour cent des patients ont de la fièvre, souvent associée à des frissons, une perte d'appétit et un amaigrissement. Le souffle cardiaque est retrouvé chez 85 % des patients. Les embolies (cérébrale, pulmonaire ou splénique) surviennent chez 30 % des patients et sont souvent le signe d'alerte.

La suspicion clinique est renforcée par les signes biologiques : augmentation de la CRP, augmentation du taux de leucocytes, anémie et hématurie microscopique. Toutefois, ceux-ci manquent de spécificité et ne font pas partie des critères diagnostiques usuels.

La sensibilité de l'échographie cardiaque trans-thoracique varie de 40 à 63 % et celle de l'échographie trans-œsophagienne, de 90 à 100 %.

Les hémocultures sont négatives dans 2,5-31 % des cas. Ceci s'observe dans les cas d'antibiothérapie préalable et dans les cas impliquant des bactéries à croissance lente.

Les critères de Duke basés sur l'examen clinique, échographique et bactériologique ont une sensibilité et une spécificité d'environ 80 % pour le diagnostic d'EI.

Le pronostic dépend de quatre facteurs : les caractéristiques du patient, la présence ou l'absence de complications et les résultats échographiques.

Kocazeybek *et al* : « la PCT est corrélée à l'étiologie et au pronostic »⁸⁵

Cette étude publiée en 2003 a évalué les valeurs étiologique et pronostique de la PCT et de la CRP dans l'endocardite infectieuse.

Les auteurs ont comparé trois groupes : un groupe de 50 cas d'endocardite infectieuse (diagnostiqués d'après les critères de Duke), un groupe de 40 patients avec une bactériémie sans endocardite et un groupe de 50 sujets sains.

Le tableau 18 reprend les résultats sur la valeur de la PCT et de la CRP pour le diagnostic positif d'endocardite. La comparaison des valeurs de PCT n'a pas montré de différence significative entre le groupe des endocardites infectieuses et le groupe des bactériémies ($p > 0,05$) et une différence significative entre les groupes des malades et le groupe de sujets sains ($p < 0,001$). Les constatations ont été les mêmes en comparant les différents groupes sur les valeurs de CRP.

	EI	Patients non EI	Sujets sains	Se (%)	Sp (%)
PCT médiane (étendue) µg/L	3,48 (0,25-19,87)	4,15 (0,71-35,5)	0,19 (0,1-1,22)	84	88
CRP mg/L	95 (47-307)	106 (57,1-620,7)	5 (0-71)	100	72

Tableau 18 Valeurs et performances diagnostiques de la PCT et de la CRP dans les EI (Kocazeybek, 2003)

Les valeurs de la PCT étaient significativement différentes entre le groupe des endocardites à Gram positif et le groupe des endocardites à Gram négatif. Ceci n'était pas vérifié pour les valeurs de CRP (tableau 19).

	EI à Gram +	EI à Gram -	p-value
PCT médiane (étendue) µg/L	2,92 (0,45-4,95)	8,62 (1,95-19,87)	< 0,02
CRP mg/L	91,5 (49-186)	139,5 (47-307)	> 0,05

Tableau 19 Comparaison des valeurs de PCT et de CRP dans les EI à Gram positif et les EI à Gram négatif (Kocazeybek, 2003)

On retrouvait également une supériorité significative des valeurs de PCT dans les cas de bactériémie à Gram négatif, comparés aux cas de bactériémie à Gram positif, dans le groupe des patients sans endocardite. Ceci n'était pas vérifié pour les valeurs de CRP (tableau 20).

	Non EI G+	Non EI G-	p-value
PCT	3,71 (0,71-19,85)	6,90 (0,85-33,5)	< 0,02
CRP	97 (54-303)	139 (74,5-663)	> 0,05

Tableau 20 Comparaison des valeurs de PCT et de CRP dans les bactériémies à Gram positif et les bactériémies à Gram négatif (Kocazeybek, 2003)

Les valeurs de PCT à J15 étaient significativement supérieures dans le groupe des patients ayant nécessité un traitement chirurgical (n = 18) comparé au groupe des patients ayant répondu au traitement médical (n = 32): médiane égale à 0,44 µg/L (valeur considérée comme normale) vs 4,22 µg/L ($p < 0,05$). Les valeurs médianes de CRP à l'admission, à 24 heures et à J15 étaient similaires dans les deux groupes. Le tableau 21 reprend les caractéristiques de la PCT et de la CRP comme marqueurs pronostiques.

	Se (%)	Sp (%)
PCT > 0,5 µg/L	100	93
CRP > 50 mg/L	100	67

Tableau 21 Performances pronostiques de la PCT et de la CRP dans les EI (Kocazeybek, 2003)

Les auteurs concluent que la PCT a une spécificité et une VPP intéressantes pour le diagnostic d'EI, qu'elle peut aider au choix de l'antibiothérapie, qu'elle a une haute valeur pronostique et est, combinée aux autres paramètres, un bon indicateur de remplacement valvulaire.

Les points faibles de l'étude :

- Le mode d'inclusion des sujets n'est que partiellement décrit : on ne sait pas si les auteurs ont inclus tous les cas d'EI hospitalisés durant la période d'observation ou s'il y a eu des critères d'exclusion.
- L'absence de comparaison des trois groupes de sujets sur les critères démographiques et cliniques.
- L'échantillon est de petite taille.
- Il n'y a pas de courbe ROC permettant de choisir un seuil, le seuil pathologique de la PCT étant défini dès le début comme égal à 0,5 µg/L.
- Les résultats sont donnés sans intervalle de confiance.
- La sensibilité limitée des hémocultures choisies comme examen gold standard pour le diagnostic d'EI.

Mueller *et al* : « la PCT comme aide au diagnostic précoce d'endocardite infectieuse »
86

Cette étude publiée en 2004 a évalué l'utilité de la PCT pour poser un diagnostic précoce d'endocardite infectieuse. Les auteurs ont inclus tous les patients d'un hôpital suisse qui, durant le temps de l'étude, avaient une suspicion d'endocardite infectieuse. Sur les 67 patients ainsi inclus, 21 avaient une EI confirmée.

La PCT était significativement plus élevée chez les patients ayant une EI confirmée que chez les autres (médianes : 6,56 µg/L vs 0,44 µg/L ; $p < 0,001$).

L'AROC de la PCT pour le diagnostic d'EI était de 0,86 ; IC_{95%} [0,75-0,96] et supérieure à celle de la CRP qui était de 0,66 ; IC_{95%} [0,51-0,80]. En retenant un seuil de 2,3 µg/L, la PCT comme test diagnostique de l'EI avait les caractéristiques suivantes : une sensibilité de 81 %, une spécificité de 85 %, une VPP de 72 % et une VPN de 92 %.

En analyse multivariée, la PCT était la seule variable corrélée à l'EI, indépendante, avec un OR = 1,52 ; IC_{95%} [1,07-2,15], $p = 0,018$.

Le tableau 22 résume les résultats de l'étude.

	Médiane (P ₂₅ -P ₇₅) EI +	Médiane (P ₂₅ -P ₇₅) EI -	<i>p</i>	AROC (IC _{95%})	Seuil	Se (%)	Sp (%)
PCT µg/L	6,56 (2,57-12,48)	0,44 (0,13-1,2)	< 0,001	0,86 (0,75-0,96)	2,3	81	85

Tableau 22 Valeurs et performances de la PCT pour le diagnostic d'EI (Mueller, 2004)

Le point faible de l'étude :

- Petit nombre de cas d'endocardites infectieuses (n = 21)

Synthèse des deux études

Les deux études concluent que la PCT peut être un outil d'aide au diagnostic d'endocardite infectieuse. Les échantillons sont de petite taille : 50 cas d'EI dans l'étude turque, 21 cas dans l'étude suisse.

On note les différences suivantes entre les deux études :

- Deux techniques de dosage de la PCT : le LUMItest pour l'étude de Kocazeybeck, le Kryptor[®] pour l'étude de Mueller.
- Deux seuils décisionnels de PCT différents.

Le tableau 23 résume les résultats de ces deux études.

Etude Année	Pays Lieu d'étude	Effectifs EI	Valeurs PCT (µg/L)	Seuil proposée (µg/L)	Se (%)	Sp (%)	AROC	
Kocazeybek 2003	Turquie cardiologie	50	Médiane Etendue	3,48 0,25-19,87	0,5	84	88	
Mueller, 2004	Suisse, hôpital	21	Médiane IQ	6,56 2,57-12,48	2,3	81	85	0,86

Tableau 23 Synthèse des résultats des deux études évaluant les performances de la PCT pour le diagnostic d'EI.

vi. Fièvre au retour de voyage en zone tropicale

Cette revue contient trois études qui ont évalué la PCT dans les cas de fièvre au retour de voyage en zone tropicale : une première étude qui a exclu les cas de paludisme et deux études qui se sont intéressées exclusivement aux cas de paludisme.

Hesselink *et al* : « l'efficacité de la PCT pour le diagnostic d'une infection bactérienne est faible »⁸⁷

Cette étude publiée en 2009 a évalué la valeur de la PCT pour le diagnostic des infections bactériennes chez des patients fébriles au retour d'un pays tropical.

Les auteurs ont exclu les patients atteints de paludisme.

Ils ont réparti les 157 patients inclus de manière prospective en trois groupes diagnostiques : 64 infections prouvées (46 infections bactériennes, 16 infections virales et deux infections parasitaires), 88 infections probables (absence de preuve mais évolution clinique évocatrice d'infection), cinq cas d'absence d'infection (deux cas de maladie auto-immune, trois cas de maladie inflammatoire chronique intestinale).

Parmi les patients ayant une infection virale ou n'étant pas infectés, un seul avait une PCT anormale.

Une PCT ≥ 2 µg/L n'a été observée que chez les patients qui avaient une infection bactérienne ou parasitaire prouvée ou une infection probable.

Le tableau 24 reprend les performances diagnostiques de la PCT aux différents seuils.

	Seuil : 0,5 µg/L	Seuil : 2 µg/L	Seuil : 10 µg/L
Sensibilité % (IC 95 %)	52 (37-67)	20 (10-34)	2 (0-13)
Spécificité % (IC 95 %)	76 (66-83)	91 (84-95)	97 (92-99)
VPP % (IC 95 %)	47 (33-61)	47 (25-71)	25 (1-78)
VPN % (IC 95 %)	79 (70-86)	73 (65-80)	71 (63-78)

Tableau 24 Caractéristiques de la PCT comme test diagnostique d'infection bactérienne en cas de fièvre au retour de voyage en zone tropicale (Hesselink, 2009)

Il a été montré une corrélation significative entre la température et la valeur de la PCT dans les groupes infection bactérienne, infection virale et probable infection. Cette corrélation était la plus forte dans le groupe infection bactérienne.

Il n'y avait pas de corrélation entre la CRP et la PCT à l'admission.

Sur la courbe ROC, la PCT était un peu plus sensible que la CRP.

Les hémocultures ont été prélevées chez 41 sur les 46 patients du groupe des infections bactériennes. L'augmentation de la PCT à l'admission était significativement plus fréquente chez les patients avec bactériémie (11 sur 17 patients) que chez les patients avec hémoculture négative (7 sur 24 patients). Le tableau 25 reprend les caractéristiques de la PCT aux différents seuils pour le diagnostic de bactériémie.

	Seuil : 0,5 µg/L	Seuil : 2 µg/L	Seuil : 10 µg/L
Sensibilité % (IC 95 %)	65 (39-85)	18 (5-44)	6 (0-31)
spécificité % (IC 95 %)	71 (49-87)	92 (72-99)	100 (83-100)
VPP % (IC 95 %)	61 (36-82)	60 (17-93)	100 (5-100)
VPN % (IC 95 %)	74 (51-89)	61 (44-76)	60 (43-75)

Tableau 25 Performance de la PCT pour le diagnostic de bactériémie chez les patients fébriles au retour de voyage en zone tropicale (Hesselink, 2009)

Les auteurs concluent qu'une PCT augmentée élimine avec une bonne probabilité une infection virale mais que l'efficacité de la méthode semi-quantitative pour le diagnostic d'une infection bactérienne est trop faible pour la proposer dans le bilan d'évaluation initiale d'un cas de fièvre au retour d'un voyage en zone tropical.

Les points faibles de l'étude :

- Dosage de la PCT par la méthode semi-quantitative
- Faible nombre de cas d'infections bactériennes prouvées (46 / 157)

Chaque année près de 5 000 cas de paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*, dont 80 % sont contractés en Afrique intertropicale, sont dénombrés en France et sont responsables d'une vingtaine de décès.

Le paludisme étant une maladie relativement rare dans les pays développés, l'expérience des médecins pour sa prise en charge y est souvent limitée. Il peut être en particulier difficile d'en évaluer la gravité et de savoir quel type de traitement et de surveillance le

malade nécessite. De plus, le diagnostic parasitologique peut ne pas être aisé dans des centres où l'expérience du laboratoire dans ce domaine est elle aussi limitée.

La précocité du diagnostic et l'adéquation du traitement sont les facteurs essentiels du pronostic.

La démarche diagnostique idéale doit associer l'examen microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse. En cas de doute diagnostique ou de traitement antipaludique préalable, dans un contexte clinique évocateur, ces examens seront suivis par un test rapide (HRP-2 + p-LDH). La PCR est utile dans certaines situations, mais n'est pas actuellement une méthode d'urgence et ne remplace pas les méthodes classiques.

La thrombopénie est fréquente et a une bonne valeur d'orientation dans un contexte évocateur.

Chiwakata *et al* : « des dosages répétés de la PCT peuvent aider à l'évaluation pronostique »⁶¹

L'objectif de l'étude publiée en 2001 était d'évaluer la valeur pronostique de la PCT dans le paludisme à *P. falciparum*.

Les auteurs ont inclus 66 cas consécutifs hospitalisés dans un service de maladies infectieuses et ont rajouté six cas rétrospectifs de patients décédés. Ils ont exclu les patients atteints d'une autre infection concomitante. Ils ont divisé les patients en trois groupes : paludisme grave (n = 30), paludisme non compliqué chez des patients semi-immuns (n = 20), paludisme non compliqué chez patients non immunisés (n = 16).

Chez les patients ayant un paludisme grave, la PCT se situait entre 2,61 et 132,1 µg/L. Chez les patients ayant un paludisme non compliqué, elle était mesurée entre 0,5 et 5,6 µg/L. Il y avait une différence significative des taux de PCT entre les trois groupes.

La PCT augmentait à J1 puis décroissait à J2 sauf dans les six cas où l'issue a été fatale.

La PCT était fortement élevée dans ces six cas (entre 25,63 et 132,11 µg/L) et continuait à augmenter après J1 chez les trois patients encore vivants à J2.

L'augmentation de la PCT était associée à l'aggravation clinique et au décès.

Parmi les paramètres suivants : PCT, neoptérine, LDH et créatinine, la PCT était le seul significativement corrélé à la parasitémie chez les patients non immunisés ayant un paludisme non compliqué. En cas de paludisme grave, la PCT était fortement corrélée à la parasitémie.

Les auteurs concluent que le taux de PCT est fortement corrélé à l'absence d'immunité, au degré de sévérité de la maladie et à la mortalité. Une PCT > 25 µg/L est indicateur d'un risque élevé de décès.

Les points faibles de l'étude :

- Inclusion consécutive et rétrospective
- Les performances de la PCT (se, sp) ne sont ni calculées ni calculables.

Hesselink *et al* : « Le dosage semi-quantitatif de la PCT est peu utile à l'évaluation initiale de la sévérité d'un paludisme à *Plasmodium falciparum* »⁸⁸

Le but de cette étude était d'évaluer la valeur de la PCT pour faire le diagnostic de paludisme grave.

Les auteurs ont inclus de manière consécutive 100 cas de paludisme répartis en trois groupes : paludisme non *Plasmodium falciparum* (n = 29), paludisme à *P. falciparum* non compliqué (n = 65) et paludisme grave (n = 6).

Les caractéristiques du dosage de la PCT n'étaient cliniquement valables que pour un seuil à 10 µg/L associé à une sensibilité de 67 % et une spécificité de 94 % pour le diagnostic de paludisme grave. Pour des seuils plus bas, la sensibilité et la VPN étaient excellentes (100 %) mais la spécificité et la VPP étaient très faibles.

Les auteurs en concluent que le dosage de la PCT par la technique semi-quantitative est d'une utilité limitée dans l'évaluation initiale de la gravité des patients atteints de paludisme.

Les points faibles de l'étude :

- Faible nombre de cas de paludisme grave
- Dosage de la PCT par la technique semi-quantitative

vii. Diagnostic différentiel

1. Poussée de maladie auto-immune

Chez les patients fébriles ayant une maladie auto-immune systémique, faire la distinction entre une poussée de la maladie chronique et une infection aiguë est un enjeu diagnostique qui se pose fréquemment dans leur prise en charge initiale. En effet, les signes cliniques et biologiques (en particulier, la CRP) sont rarement discriminants.

Cette revue reprend les résultats des principales études qui ont évalué la PCT dans : le lupus érythémateux disséminé (LED), les vascularites à ANCA, le syndrome de Goodpasture, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Horton.

Eberhard *et al* : « la PCT peut aider au diagnostic d'infection bactérienne chez les patients ayant une maladie auto-immune »²⁹

Le but de cette étude rétrospective publiée en 1997, était de savoir si le dosage de la PCT pouvait aider à distinguer une infection systémique d'une poussée de maladie auto-immune, à partir de 387 prélèvements sanguins provenant de 53 patients (18 cas de LED et 35 cas de vascularite à ANCA).

Une infection systémique avait été diagnostiquée chez onze patients ; ayant tous une vascularite. Chez les 42 patients qui n'avaient pas d'infection, la PCT était normale (< 0,5 µg/L). Les valeurs de la neoptérine, de l'IL-6 et de la CRP étaient augmentées chez les patients ayant une maladie chronique active en l'absence de signe clinique d'infection.

Chez les 11 patients infectés, la PCT était nettement augmentée et diminuait après contrôle de l'infection.

Les auteurs concluent que la PCT peut être utile pour faire la différence entre un LED actif ou une vascularite active et une infection bactérienne.

Les points faibles de l'étude :

- Echantillon de patients de petite taille, cas d'infection très peu nombreux
- Etude rétrospective
- Aucun cas d'infection dans le groupe LED

Schwenger *et al* : « l'augmentation de la CRP dans les maladies auto-immunes peut être spécifiée par le dosage de la PCT »⁸⁹

Dans cette étude publiée en 1998, les auteurs ont observé que chez des patients ayant un LED actif (n = 8) et chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active (n = 14), les taux de PCT étaient normaux (< 0,5 µg/L) mais qu'ils étaient parfois augmentés en cas de poussée de maladie de Wegener et de polyangéite microscopique en l'absence d'infection (chez 4 patients sur 22). Le seuil de PCT retenu pour le diagnostic d'infection chez un patient ayant une vascularite à ANCA était de 0,89 µg/L.

Shin *et al* : « la PCT aide à détecter une infection bactérienne ou fongique chez les patients ayant un lupus et de la fièvre »³⁰

En 2001, Shin *et al* ont publié la première étude prospective d'observation des valeurs de PCT chez des patients fébriles atteints de LED. Ils ont montré que les patients ayant un LED et une infection bactérienne ou fongique (n = 9) avaient des valeurs de PCT significativement plus élevées que les patients ayant une infection virale (n = 3) ou une poussée de lupus (n = 7) et que les sujets du groupe témoin (11 patients avec un LED inactif).

Delèvaux *et al* « la PCT ne s'élève significativement que dans les infections bactériennes »³¹

Dans cette étude publiée en 2003, les auteurs ont inclus 173 patients ayant de la fièvre et/ou un syndrome inflammatoire. Ils les ont répartis en deux groupes : infection bactérienne (n = 59) ou fongique (n = 1) et absence d'infection bactérienne (n = 113).

Les 13 cas de maladie de Horton avaient une VS et une CRP augmentées alors que les valeurs de PCT étaient inférieures à 0,5 µg/L.

Soixante cinq pour cent (39/60) des patients du groupe infections bactériennes / fongique avaient une PCT > 0,5 µg/L, certaines valeurs dépassant 1,2 µg/L.

Les auteurs concluent qu'en cas de PCT > 1,2 µg/L chez un patient ayant une maladie de Horton avec une fièvre isolée, une infection bactérienne est probable.

Morath *et al* : « la PCT n'est pas un marqueur d'infection chez des patients ayant un syndrome de Goodpasture »⁹⁰

Dans cette étude publiée en 2007, sur une série de cinq patients ayant un syndrome de Goodpasture avec des atteintes pulmonaires et / ou rénales mettant en jeu le pronostic vital,

trois avaient une PCT fortement augmentée et un avait une PCT modérément augmentée en l'absence de signe infectieux.

Tamaki *et al* : « un taux élevé de PCT a une bonne spécificité pour le diagnostic d'infection bactérienne chez un patient ayant une maladie auto-immune systémique quel que soit son traitement corticoïde ou immunosuppresseur »⁹¹

Les auteurs ont comparé sur les valeurs de PCT un groupe de patients ayant une infection bactérienne (n = 29) et un groupe de patients ayant une poussée de maladie auto-immune (n = 70). La sensibilité de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne calculée à 53 % y était inférieure à celle trouvée dans de précédentes études. Une des explications peut être le fait que sept des patients infectés n'avaient pas de syndrome de réponse inflammatoire systémiques (SRIS) et avaient donc probablement une infection localisée ; ils avaient des valeurs de PCT inférieures à celles retrouvées chez les patients ayant un SRIS.

Quintana *et al* : « il n'y a pas de corrélation entre le taux de PCT et l'activité d'un LED »⁹²

Dans cette étude publiée en 2008, les auteurs ont comparé les valeurs de PCT chez les patients (n = 21) ayant un lupus sans activité significative d'une part et chez ceux (n = 32) ayant un lupus actif d'autre part. Il n'y avait pas de différence significative sur la valeur moyenne de la PCT entre les deux groupes. La PCT n'était nettement augmentée que dans trois cas : un cas de maladie lupique active associée à une pneumonie, un cas d'insuffisance rénale et un cas d'infection urinaire.

Cette étude laisse à penser qu'en cas d'augmentation de la PCT chez un patient ayant un LED, une poussée de la maladie lupique n'est pas la première cause à évoquer et qu'il faut plutôt suspecter une infection.

Schmidt *et al* « l'augmentation de la PCT chez des patients ayant un syndrome inflammatoire, des symptômes de maladie de Horton / pseudo-polyarthrite rhumatoïde et une biopsie d'artère temporale négative n'est pas en faveur du diagnostic de MH ou PPR »⁹³

L'objectif de cette étude publiée en 2009 était d'estimer la valeur de la PCT au début d'une MH et d'une PPR. Les auteurs ont rapporté que la PCT était normale dans tous les cas de MH (n = 36) ou PPR (n = 10) de diagnostic récent alors que les marqueurs d'inflammation usuels étaient augmentés.

Synthèse des huit études

Auteur, année Type d'étude	Maladie inflammatoire		Infection	
	Effectif	PCT µg/L	Effectif	PCT µg/L
Eberhard, 1997	226 prélèvements sur 18 LED 98 prélèvements sur 24 vasc ANCA	< 0,5 sur 321 (99 %) prélèvements	16 infections (parmi vasc ANCA)	Moyenne ± ET: 1,93 ± 1,19
Schwenger, 1998	17 Wegener 5 polyang micro 17 LED 14 PR (maladies actives)	Médianes : 0,19 0,27 0,16 0,20	7 (parmi Wegener)	Médiane : 1,36
Shin, 2000	7 LED (maladies actives)	Moyenne ± ET : 0,24 ± 0,18	9 infect bact/fongique	Moyenne ± ET: 0,98 ± 0,12
Delèvaux, 2003	113 (maladies inflamm, hors infect bact/fongique)	< 0,5 chez 108 (96 %) patients	60 infect bact/fongique	> 0,5 chez 39 (65 %) patients
Morath, 2007	7 sd Goodpasture	Etendue : 0,19-186	0	
Tamaki, 2008	70 maladies auto-immunes en poussée	Moyenne ± ET : 0,12 ± 0,13	29 Infect bact	Moyenne ± ET : 4,54 ± 9,68
Quintana, 2008	32 LED (maladies actives)	Moyenne ± ET: 0,42 ± 1 IC _{95%} [0,06-0,77]	0	
Schmidt, 2009	36 MH 10 PPR	< 0,12 dans tous les cas	0	

Tableau 26 Résumé des études ayant évalué la PCT pour le diagnostic différentiel infection bactérienne / poussée de maladie auto-immune

ET : écart-type

LED : lupus érythémateux disséminé PR : polyarthrite rhumatoïde

Vasc. : vascularite polyang micro : polyangéite microscopique

sd inflamm : syndrome inflammatoire infect bact : infection bactérienne

2. Arthrite aiguë

Martinot *et al* : « la PCT associée à la CRP est un bon marqueur d'arthrite septique »⁹⁴

Dans cette étude publiée en 2005, les auteurs ont mesuré la PCT sérique et synoviale chez 42 patients ayant une arthrite aiguë (11 arthrites septiques, 18 polyarthrites rhumatoïdes et 13 arthrites microcristallines). Ils ont comparé la PCT avec les autres marqueurs de l'inflammation (CRP, VS, cellularité dans le liquide articulaire, IL-6 et TNF-α).

La PCT dans le liquide articulaire n'avait pas d'intérêt pour le diagnostic différentiel.

Une PCT sérique augmentée (> 0,5 µg/L) avait une sensibilité de 55 % et une spécificité de 94 % pour le diagnostic d'arthrite septique. La CRP, avec un seuil à 50 mg/L avait une excellente sensibilité à 100 % mais une spécificité de seulement 40 %.

Hugle *et al* : « la PCT est un bon marqueur d'arthrite septique »⁹⁵

Dans cette étude publiée en 2008, les auteurs ont inclus 42 patients ayant une arthrite aiguë dont 14 cas d'arthrites septiques. Avec un seuil de 0,1 µg/L, la PCT avait une sensibilité de 100 % et une spécificité de 46 % pour le diagnostic d'arthrite septique. Avec un seuil de 0,25 µg/L, la sensibilité était de 93 % et la spécificité de 75 %.

b. Les études en médecine générale

La revue de la littérature a permis d'identifier quatre études, dont une menée chez les enfants, qui ont évalué la PCT en médecine générale : deux études observationnelles et deux études interventionnelles. Seules seront abordées ici les deux études d'observation, les études d'intervention ayant un chapitre dédié. Elles concernent des infections des voies respiratoires.

Korppi *et al* : « la PCT n'est pas utile dans les PAC des enfants »⁹⁶

Dans cette étude publiée en 2003, les auteurs ont évalué la valeur de la PCT pour distinguer les causes bactériennes des causes virales des pneumonies aiguës communautaires des enfants en médecine générale.

Ils ont utilisé 190 prélèvements anciens (50 % avaient moins de 5 ans, 24,7 % avaient entre 5 et 9 ans, 25,3 % avaient 10 ans ou plus).

Un panel de sérologies (pneumocoque, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus) bactériennes et virales était réalisé.

Ils ont obtenu les résultats suivants :

- une faible corrélation entre l'âge et le taux de PCT, la PCT étant plutôt plus basse chez les enfants âgés de moins de un an,
- l'absence de corrélation entre le taux de PCT et la sévérité de la pneumonie (jugée par la nécessité d'une hospitalisation),
- l'absence de différence sur les taux de PCT entre les quatre groupes suivants : infections à pneumocoque (n = 57), infections à *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* (n = 48), infections virales (n = 29) et infections d'étiologie indéterminée (n = 56). L'analyse multivariée avec ajustement sur l'âge et la variable hospitalisation / traitement ambulatoire ne modifiait pas ce résultat,
- les trois AROC de la PCT comme marqueur discriminant d'infection à pneumocoque vs virus, d'infection à pneumocoque vs *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* et *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* vs virus étaient faibles,
- une faible corrélation entre les taux de PCT et les taux de CRP.

Les auteurs concluent que la PCT n'a pas sa place dans le diagnostic des pneumonies bactériennes chez les enfants en soins ambulatoires.

Les points faibles de l'étude :

- L'absence de gold standard pour le diagnostic d'infection bactérienne ou virale. L'utilisation des sérologies est très discutable.
- L'ancienneté des prélèvements.
- L'utilisation de la méthode luminométrique pour le dosage de la PCT dont la sensibilité est probablement insuffisante pour le diagnostic de pneumonie.

Holm *et al* : « La PCT n'est pas supérieure à la CRP »⁹⁷

Dans cette étude publiée en 2007, les auteurs ont comparé la PCT et la CRP chez 364 patients ayant une infection respiratoire basse. Ils ont évalué les performances des deux marqueurs sur : le diagnostic de pneumonie (documentée par une radiographie), le diagnostic de l'origine bactérienne de l'infection (documentée par hémocultures ou examen des crachats) et la prédiction d'une hospitalisation dans les 28 jours.

Chez 35 sur 218 patients (61 %) la valeur de la PCT était inférieure à la sensibilité fonctionnelle de 0,06 µg/L. La médiane des valeurs de la PCT était de 0,05 µg/L avec un interquartile de 0,04-0,08 µg/L et une étendue de < 0,02 à 42,92 µg/L. Quarante huit patients (13 %) avaient une pneumonie. Une bactérie a été isolée chez 69 patients (19 %).

La PCT > 0,06 µg/L et la CRP ≥ 20 mg/L avaient les mêmes performances (sensibilité, spécificité, VVP et VPN) pour le diagnostic de pneumonie. Les AROC de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne sont faibles et non différentes.

Les auteurs tirent les conclusions suivantes :

- corrélation significative entre chacun des trois critères de jugement et une PCT > 0,06 µg/L ou une CRP ≥ 20 mg/L,
- pour des VPP intéressantes, la PCT a des sensibilités médiocres,
- absence de supériorité de la PCT sur la CRP.

Au-delà des conclusions tirées par les auteurs, plusieurs remarques nous semblent intéressantes :

- tous les sujets qui avaient une PCT > 0,5 µg/L (n = 8) avaient une pneumonie,
- les quatre patients qui avaient les taux de PCT les plus élevés (de 5,76 µg/L à 42 µg/L) et les taux de CRP (de 438 à 600 mg/L) les plus élevés avaient des pneumonies avec bactériémie à pneumocoque.

Critère de jugement	AROC PCT	AROC CRP	Comparaison CRP/PCT
Pneumonie	0,73	0,79	Pas de différence significative (p=0,19)
Hospitalisation	0,76	0,75	Pas de différence significative (p=0,94)

Tableau 27 Performances diagnostique et pronostique du dosage de la PCT dans les PAC en médecine générale (Holm, 2007)

Les points faibles de l'étude :

- L'origine virale de certaines pneumonies peut expliquer des taux de PCT peu augmentés.
- Le faible nombre de cas de pneumonie, ce qui était prévisible dans une étude menée en médecine générale.
- L'absence d'examen gold-standard pour le diagnostic d'infection bactérienne (porté sur les résultats des hémocultures et des ECBC), ce problème concerne d'ailleurs toutes les études d'évaluation des marqueurs d'infection.
- Le critère de jugement « hospitalisation » considérée comme équivalente à un échec du traitement ambulatoire est discutable : outre la mauvaise évolution de l'infection, elle a pu être motivée par des facteurs sociaux ou être décidée sur les résultats des examens complémentaires (foyer pulmonaire radiologique, CRP augmentée).

III. Les études interventionnelles

a. Une méta-analyse

Tang *et al* : « la PCT permet une utilisation plus judicieuse des antibiotiques »⁹⁸

Cette méta-analyse publiée en 2007 évaluait l'intérêt de la PCT pour guider l'antibiothérapie. Les critères de jugement pris en compte étaient les suivants : taux de prescription d'antibiotiques à l'inclusion, durée de l'antibiothérapie, exposition globale aux antibiotiques / 1000 jours, durée du séjour en unité de soins continus, durée de l'hospitalisation et taux de mortalité.

Les auteurs ont inclus sept études randomisées contrôlées qui totalisaient 1 458 patients.

Quatre études concernaient les infections respiratoires. Deux études concernaient des patients septiques et une étude concernait des patients ayant une infection sévère en USI chirurgicale.

Cette méta-analyse répond à tous les critères de bonne qualité de l'ANAES.

Résultats de la méta-analyse

- Prescription d'antibiotiques à l'inclusion

Les données ont été extraites des quatre études portant sur les infections respiratoires (Christ-Crain 2004, Christ-Crain 2006, Stolz et Briel). Les trois autres études incluaient des patients qui avaient une infection confirmée et étaient déjà sous antibiotique.

- Résultat : différence significative
282 / 608 (46,4 %) dans le groupe PCT vs 543 / 600 (90,5 %) dans le groupe témoin
- RR poolé : 0,51 ; IC_{95 %} [0,29-0,88], $p = 0,016$
- Hétérogénéité significative entre les études : χ^2 , $p < 0,001$, $I^2 = 88,2 \%$
- Absence de biais de publication (test de Egger, $p = 0,99$)

Remarque : trois de ces études ont été menées par la même équipe suisse dans le service d'Urgences du CHU de Basel. La quatrième étude dont le dernier auteur a également participé aux trois autres études, a été menée en médecine générale.

▪ Durée de l'antibiothérapie

Les données ont été extraites de six études : les quatre précédentes, une étude sur des patients septiques en USI (Nobre) et une étude en USI chirurgicale (Hochreiter).

- Différence des moyennes poolée en faveur du groupe PCT = 2,78 ; IC_{95 %} [1,22-4,34], $p < 0,001$
- Hétérogénéité significative : χ^2 , $p < 0,001$, $I^2 = 93,6 \%$
- Absence de biais de publication (test de Egger, $p = 0,398$)

Pour le sous-groupe des quatre études portant sur les infections respiratoires :

- Différence des moyennes poolée non significative = 3,07 ; IC_{95 %} [0,21-6,35], $p = 0,067$
- Hétérogénéité significative : χ^2 , $p < 0,01$, $I^2 = 96 \%$

Pour le sous groupe des deux autres études :

- Différence des moyennes poolée = 2,01 ; IC_{95 %} [1,56-2,47], $p < 0,001$,
- Absence d'hétérogénéité : $I^2 = 0 \%$

Pour le sous groupe des quatre études de meilleure qualité (Christ-Crain 2004, Christ-Crain 2006, Briel et Nobre) :

- Différence des moyennes poolée = 3,11 ; IC_{95 %} [0,24-5,99], $p = 0,034$
- Hétérogénéité significative : χ^2 , $p < 0,001$, $I^2 = 96 \%$

▪ Exposition totale aux antibiotiques / 1 000 jours

Les données ont été extraites de quatre études (Christ-Crain 2004, Christ-Crain 2006, Stolz et Nobre)

- RR en faveur du groupe PCT = 1,66 ; IC_{95 %} [1,15-2,17], $p < 0,001$
- Hétérogénéité significative : χ^2 , $p < 0,001$, $I^2 = 95 \%$
- Absence de biais de publication (test de Egger, $p = 0,723$)

▪ Durée du séjour en USI

Les données ont été extraites de trois études (Svodoba, Hochreiter et Nobre)

- Différence des moyennes poolée en faveur du groupe PCT = 3,49 jours ; IC_{95 %} [1,28-5,7], $p = 0,002$
- Absence d'hétérogénéité : χ^2 , $p = 0,694$, $I^2 = 0 \%$
- Absence de biais de publication (test de Egger, $p = 0,277$)

▪ Durée du séjour à l'hôpital

Les données ont été extraites de trois études (Christ-Crain 2004, Christ-Crain 2006 et Nobre)

- Différence des moyennes poolée non significative = 1 jour, IC_{95 %} [- 0,43-2,44], $p = 0,17$
- Absence d'hétérogénéité : χ^2 , $p = 0,699$, $I^2 = 0 \%$

- Absence de biais de publication (test de Egger, $p = 0,380$)

- Mortalité

Les données ont été extraites des sept études :

- Différence non significative : OR poolé = 0,84 ; IC_{95 %} [0,57-1,28], $p = 0,365$
- Absence d'hétérogénéité : χ^2 , $p = 0,908$, $I^2 = 0 \%$
- Absence de biais de publication (test de Egger, $p = 0,386$)

b. Les études de la méta-analyse, à l'exclusion des études en USI

Christ-Crain *et al* : « le dosage de la PCT permet de diminuer l'utilisation des antibiotiques dans les infections respiratoires basses »²¹

Dans cette étude publiée en 2004, les auteurs ont inclus de manière prospective 243 patients consultant aux urgences avec suspicion d'infection respiratoire basse et les ont répartis en deux groupes après randomisation : le groupe PCT (n = 124) et le groupe témoin (n = 119).

L'antibiothérapie des infections respiratoires basses guidée par le taux de PCT conduisait à un risque relatif ajusté d'exposition aux antibiotiques de 0,49 ; IC_{95 %} [0,44-0,55] comparativement au groupe témoin ($p < 0,0001$).

La diminution d'antibiothérapies était significative dans tous les sous-groupes diagnostiques (pneumonie, exacerbation de BPCO, asthme, bronchite aiguë, autres) L'évolution clinique (fréquence et durée d'hospitalisation, séjour en soins intensifs, décès, taux de rechute et réadmission pour exacerbation de BPCO dans les 6 mois) et biologique était la même dans le groupe PCT que dans le groupe témoin et était favorable dans 97 % des cas.

Christ-Crain *et al* : « la PCT permet de diminuer l'utilisation des antibiotiques dans les PAC »²²

Dans cette étude publiée en 2006, les auteurs ont inclus de manière consécutive 302 patients hospitalisés avec suspicion de PAC et les ont répartis en deux groupes après randomisation : le groupe PCT (n = 151) et le groupe témoin (n = 151).

Ils concluent que l'antibiothérapie guidée par la PCT des pneumonies conduit à un risque relatif d'exposition globale aux antibiotiques de 0,52 ; IC_{95 %} [0,48-0,55] comparativement au groupe témoin ($p < 0,001$). L'évolution était comparable dans les deux groupes et favorable dans 83 % des cas.

Stolz *et al* : « la PCT permet de réduire l'utilisation des antibiotiques dans les EABPCO »⁹⁹

Dans cette étude publiée en 2007, les auteurs ont inclus 208 patients consécutifs consultant aux urgences et nécessitant une hospitalisation pour EABPCO.

L'antibiothérapie guidée par le taux de PCT amenait à une diminution de l'exposition aux antibiotiques avec un risque relatif de 0,56 ; IC_{95 %} [0,43-0,73] comparativement au groupe

témoin ($p < 0,0001$). Le risque relatif d'exposition globale aux antibiotiques était également significativement diminué = 0,76 ; IC_{95%} [0,64-0,92], $p = 0,004$.

L'évolution clinique était la même dans les deux groupes sur les critères suivants : consultation à 14 jours et à six mois avec mesure du VEMS, nombre d'exacerbations dans les six mois, taux d'hospitalisation dans les six mois, délai jusqu'à la prochaine exacerbation.

Briel *et al* : « la PCT permet de réduire l'utilisation des antibiotiques dans les infections respiratoires en soins primaires »⁴⁸

Dans cette étude publiée en 2008, cinquante trois médecins généralistes ont inclus 458 patients ayant une infection respiratoire aiguë justifiant d'une antibiothérapie d'après le jugement clinique du médecin.

Le nombre moyen de jours avec restriction des activités dans les 14 premiers jours, critère de jugement principal de l'étude, était majoré de 0,14 avec IC_{95%} [0,53-0,81] dans le groupe PCT ce qui était jugé comme négligeable. Le taux de prescription d'antibiotiques était diminué de 72 % ; IC_{95%} [66-78 %] dans le groupe PCT comparé au groupe témoin. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur l'absence de guérison ou la rechute dans les 28 jours : OR égal à 1, IC_{95%} [0,7-1,5].

c. Trois études publiées depuis la méta-analyse

Schuetz *et al* : « la PCT permet de diminuer l'exposition aux antibiotiques dans les infections respiratoires basses »¹⁰⁰

Dans ce grand essai suisse multicentrique, les auteurs ont inclus 1 359 patients de six services d'urgences.

Ils n'ont pas mis en évidence de différence entre les deux groupes en termes d'évolutions défavorables dans les 30 jours (décès, admission en USIC, complications de l'infection respiratoire et rechute de la maladie nécessitant une antibiothérapie).

L'antibiothérapie était plus courte dans le groupe PCT que dans le groupe standard : durée moyenne diminuée de 34,8 % ; IC_{95%} [-40,3 % à -28,7 %]. Ceci s'est vérifié également dans les analyses de sous-groupes diagnostiques : dans le groupe pneumonie (7,2 jours *vs* 10,7 jours soit -32,4 % ; IC_{95%} [-37,6 % à -26,9 %]), dans le groupe EABPCO (2,5 jours *vs* 5,1 jours soit -50,4 % ; IC_{95%} [-64 % à -34 %]) et dans le groupe bronchite aiguë (1 jour *vs* 2,8 jours soit -65% ; IC_{95%} [-84,7 % à -37,5 %]). Les effets secondaires des antibiotiques étaient moins fréquents dans le groupe PCT : 19,8 % *vs* 28,1 % soit une différence de 8,2 % ; IC_{95%} [-12,7 % à -3,7 %].

Kristoffersen *et al* : « le dosage de la PCT à l'admission à l'hôpital des patients suspects d'infection respiratoire basse permet de diminuer la durée de l'antibiothérapie »¹⁰¹

Dans cette étude publiée en 2009, les auteurs ont inclus 210 patients de deux services hospitaliers (maladies infectieuses et médecine interne), suspects d'infection respiratoire

basse (d'après l'examen clinique). Les patients ont été, après randomisation, répartis en deux groupes : un groupe PCT (n = 110) et un groupe témoin (n = 113).

La durée de l'antibiothérapie au cours de l'hospitalisation était significativement plus courte dans le groupe PCT. Elle était en moyenne diminuée de 25 %, IC_{95 %} [7-38], $p = 0,007$. Il n'y avait pas de différence significative en première analyse sur la durée moyenne de l'hospitalisation. Pour les cas de BPCO (n = 89), elle était de 4,8 jours ; IC_{95 %} [3,8-6,1] dans le groupe PCT vs 7,1 jours ; IC_{95 %} [5,9-8,5] dans le groupe témoin ($p = 0,009$).

Bukhardt *et al* : « la PCT permet de diminuer l'utilisation des antibiotiques pour les infections respiratoires en soins primaires »⁴⁹

L'étude, publiée en 2010, a été menée en deux temps : une étude observationnelle dans un premier temps (702 patients, 45 médecins généralistes) qui montrait un taux de prescription d'antibiotiques de 30,3 %.

L'étude interventionnelle menée dans un deuxième temps (550 patients) montrait un taux de prescription de 36,7 % le groupe contrôle versus 21,5 % dans le groupe PCT, soit une diminution de 41,6 %.

En analyse en intention de traiter, il n'y avait pas de différence sur le nombre de jours avec incapacité : 9,04 jours en moyenne dans le groupe PCT vs 9 jours dans le groupe témoin soit une différence de 0,04 jours ; IC_{95 %} [-0,73-0,81]. L'absence de différence était vérifiée après ajustement sur les principaux facteurs de confusion. Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes suivants : PCT avec respect de l'algorithme, PCT sans respect de l'algorithme (36 cas) et témoin : 9 jours, 9,25 jours et 9 jours respectivement, ($p = 0,96$).

Synthèse

Auteur, année	Pays	Lieu d'étude	Effectif	Infection	CJP	Résultat
Christ-Crain, 2004	Suisse	Urgences	243	VRB	Exposition antibiotique	RRa = 0,49 IC 95 % [0,44-0,55]
Christ-Crain, 2006,	Suisse	Urgences	302	PAC	Exposition antibiotique	RR = 0,52 IC 95 % [0,48-0,55]
Stolz 2007	Suisse	Urgences	208	EBPCO	Exposition antibiotique	RR = 0,56 IC 95 % [0,43-0,73]
Briel, 2008	Suisse	53 MG	458	VR	Jours avec restriction des activités	Différence NS : + 0,14 jour IC 95 % [-0,53-0,81]
Schuetz, 2009	Suisse	6 services d'urgences	1 359	VRB	Evénements indésirables	Différence NS : -3,5 % IC 95 % [-7 à-0,4]
Kristoffersen, 2009	Danemark	Maladies infectieuses + Médecine interne	223	VRB	Durée antibiothérapie durant l'hospitalisation	Diminution de 25 % IC 95 % [7-38]
Burkhardt, 2010	Allemagne	45 MG	550	VR	Jours avec restriction des activités	Différence NS : + 0,04 jour IC 95 % [-0,73-0,81]

Tableau 28 Synthèse des études comparant l'antibiothérapie guidée par la PCT à la prise en charge habituelle

CJP : critère de jugement principal

NS : non significatif

CHAPITRE 3

Antibiothérapie guidée par la PCT dans les infections respiratoires basses de l'adulte en médecine générale : protocole d'étude

Plan

1-Résumé

2-Justification

2-1 Contexte

2-2 Description générale de la procalcitonine

2-3 Références bibliographiques

2-4 Résumé des bénéfices et risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

3-Description générale de la recherche

3-1 Caractéristiques de l'étude

3-2 Description de la population à étudier

4-Objectifs de la recherche

4-1 Objectif principal

4-2 Objectifs secondaires

5-Conception de la recherche

5-1 Critères de jugement

5-1-1 Critère de jugement principal

5-1-2 Critères de jugement secondaires

5-2 Description de la méthodologie de la recherche

5-2-1 Schémas de l'étude

5-2-2 Randomisation

5-2-3 Inclusion

5-2-3-1 Critères d'inclusion

5-2-3-2 Critères d'exclusion

5-2-4 Intervention

5-2-5 Suivi

6-Analyse statistique

6-1 Calcul du nombre de sujets à inclure

6-2 Méthodes statistiques pour l'analyse des résultats

7-Calendrier prévisionnel

8-Aspects éthiques – Confidentialité

9-Coûts de l'étude

1-Résumé

Contexte

Le manque de spécificité des signes cliniques et de la biologie usuelle pour distinguer une étiologie bactérienne d'une étiologie virale en présence d'une infection respiratoire basse amène les médecins à prescrire des antibiotiques par excès. Cette surconsommation d'antibiotiques favorise le développement de résistances bactériennes. Elle est source d'effets indésirables médicamenteux et de coûts évitables. Alors que beaucoup d'études ont déjà mis en évidence l'intérêt de la procalcitonine (PCT) en milieu hospitalier, les études menées en médecine générale sont rares.

Objectifs principaux

Evaluer la PCT en tant qu'outil de diminution du taux de prescription des antibiotiques sans augmentation de la morbidité des infections respiratoires basses chez l'adulte.

Méthodes

Réalisation d'une étude prospective, interventionnelle, randomisée, de non infériorité, en médecine générale. Après randomisation, les médecins généralistes participants sont répartis en deux groupes : le groupe PCT et le groupe témoin. Les médecins incluent tous les patients âgés de 18 ans ou plus, ayant une infection respiratoire basse aiguë et n'ayant aucun critère d'exclusion. Dans le groupe PCT, les patients sont pris en charge dans le respect des recommandations et avec l'aide du dosage de la PCT suivant un algorithme décisionnel : l'initiation ou la poursuite de l'antibiothérapie est encouragée si la PCT est supérieure à 0,25 µg/L, elle est déconseillée si la PCT est inférieure ou égale à 0,25 µg/L. Dans le groupe témoin, les médecins suivent les recommandations et leur propre jugement. Le critère de jugement principal est le taux de guérison à 14 jours de l'inclusion. Les critères de jugement secondaires sont : la consommation d'antibiotiques, le nombre de jours avec effets secondaires des antibiotiques dans les 14 jours et le taux de rechute de l'infection dans les 28 jours.

Impact attendu

Présenter la PCT comme une aide au diagnostic et au suivi des infections respiratoires basses en médecine générale et par conséquent, une aide à la rationalisation des antibiothérapies.

Encourager le développement d'une technique de dosage rapide réalisable dans le cabinet de médecine générale.

2-Justification

2-1 Contexte

Plusieurs études ont mis en évidence que les pays les plus consommateurs d'antibiotiques sont aussi ceux où le taux de résistance bactérienne est le plus élevé.

Les infections respiratoires basses sont un motif de consultation fréquent dans les cabinets de médecine générale. Les bronchites aiguës représentent 3,9 % des consultations des médecins généralistes français (données OMG pour 2007).

Elles sont dans la majorité des cas traitées par antibiotique malgré une origine le plus souvent virale. Aucun signe clinique ni aucun signe de biologie usuelle ne permet de distinguer les infections bactériennes des infections virales.

2-2 Description générale de la procalcitonine

L'outil à évaluer, la procalcitonine, est une prohormone, précurseur de la calcitonine.

De nombreuses études menées notamment dans les services d'urgence et de soins continus ont mis en évidence sa valeur en tant qu'outil diagnostique et pronostique pour la prise en charge des infections bactériennes.

Comparée à la CRP, elle a une plus grande spécificité pour les infections bactériennes.

Indétectable chez l'adulte sain, son taux sérique augmente très rapidement (détectable en 2H30, pic en 13H30) après l'initiation du processus infectieux bactérien.

Sa sécrétion est ubiquitaire (foie, monocytes, adipocytes).

Elle suit une voie d'expression semblable aux cytokines.

La technique de dosage utilisée sera la technique ultrasensible automatisée, la seule qui a une sensibilité suffisante pour le diagnostic des infections localisées. Elle impose un délai de 17 minutes et a une sensibilité fonctionnelle de 0,06 µg/L.

2-3 Références bibliographiques

Une étude suisse et une étude allemande

Deux études interventionnelles randomisées menées en soins primaires ont comparé l'antibiothérapie guidée par la PCT à la prise en charge habituelle (= groupe témoin).

Dans un étude publiée en 2008, portant sur toutes les infections respiratoires (hautes et basses), une équipe suisse a mis en évidence une diminution du taux d'antibiothérapies de 72 % (l'indication à une antibiothérapie *a priori*, d'après le jugement du médecin était une condition d'inclusion) dans le groupe PCT par rapport au groupe témoin, sans aggravation de l'évolution de l'infection⁴⁸.

Dans une étude publiée en 2010, portant sur les infections respiratoires basses, une équipe allemande a mis en évidence une diminution du taux d'antibiothérapies de 41,6 % (l'indication à une antibiothérapie *a priori* n'était pas un critère d'inclusion) dans le groupe PCT par rapport au groupe témoin, sans aggravation de l'évolution de l'infection⁴⁹.

Intérêts d'une étude interventionnelle supplémentaire

La France a ses profils propres de consommation d'antibiotiques et d'écologie bactérienne.

2-4 Résumé des bénéfices et risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

Le but est d'apporter un élément décisionnel supplémentaire dans la décision d'antibiothérapie en médecine générale.

Le bénéfice attendu est celui de la diminution des antibiothérapies inutiles. Il y aura d'abord un bénéfice individuel pour les sujets se prêtant à la recherche qui, auront ainsi moins de chances de subir les effets indésirables d'une antibiothérapie inutile. Le bénéfice est aussi collectif et s'intègre dans un objectif de Santé Publique avec le contrôle de la résistance bactérienne.

Un autre bénéfice, également collectif, est économique avec la suppression des coûts directs des antibiothérapies évitées et des coûts secondaires engendrés par leurs effets indésirables. Ce bénéfice est à contrebalancer avec les coûts supplémentaires engendrés par le dosage.

Les risques prévisibles attribuables à l'étude pour les patients inclus sont jugés comme peu importants :

- en cas d'exacerbation de BPCO, dans les situations où les recommandations sont de mettre sous antibiotique, il y a un risque à retarder ce traitement si le taux de PCT est un faux négatif
- la réalisation d'un ou deux prélèvements sanguins suivant la pathologie.

3-Description générale de la recherche

3-1 Caractéristiques de l'étude

Interventionnelle, prospective, multicentrique, randomisée, avec analyse en clusters, avec calcul du nombre de sujets nécessaires, de non infériorité.

3-2 Description de la population à étudier

La population étudiée sera celle des patients adultes de Médecine Générale, consultant pour une infection respiratoire basse autre qu'une pneumonie justifiant ou pas la mise en route d'une antibiothérapie d'après l'appréciation clinique du médecin.

Il a été décidé de ne pas inclure les pneumonies pour deux raisons :

- le risque encouru à retarder la mise sous antibiotique d'une pneumonie à pneumocoque
- la prévalence faible des pneumonies en soins primaires

4-Objectifs de la recherche

4-1 Objectif principal

Démontrer que l'antibiothérapie guidée par la PCT permet de diminuer la prescription d'antibiotiques sans compromettre la guérison.

4-2 Objectifs secondaires

Démontrer que l'antibiothérapie guidée par la PCT a de plus l'avantage de diminuer le nombre d'effets indésirables des antibiotiques.

Démontrer que l'antibiothérapie guidée par la PCT ne conduit pas à une augmentation du taux de rechute de l'infection à 28 jours.

5-Conception de la recherche

5-1 Critères de jugement

5-1-1 Critère de jugement principal

Le taux de guérison à 14 jours. La guérison sera évaluée par un examen clinique réalisé par un médecin indépendant, ne connaissant pas le groupe d'appartenance du patient.

5-1-2 Critères de jugement secondaires

Taux de prescription d'antibiotiques (relevés sur les cahiers d'observation des médecins investigateurs).

Effets secondaires des antibiotiques (recueillis lors de l'examen clinique à 14 jours).

Taux de rechute de l'infection à 28 jours (interrogatoire téléphonique à l'aveugle).

5-2 Description de la méthodologie de la recherche

5-2-1 Schémas de l'étude

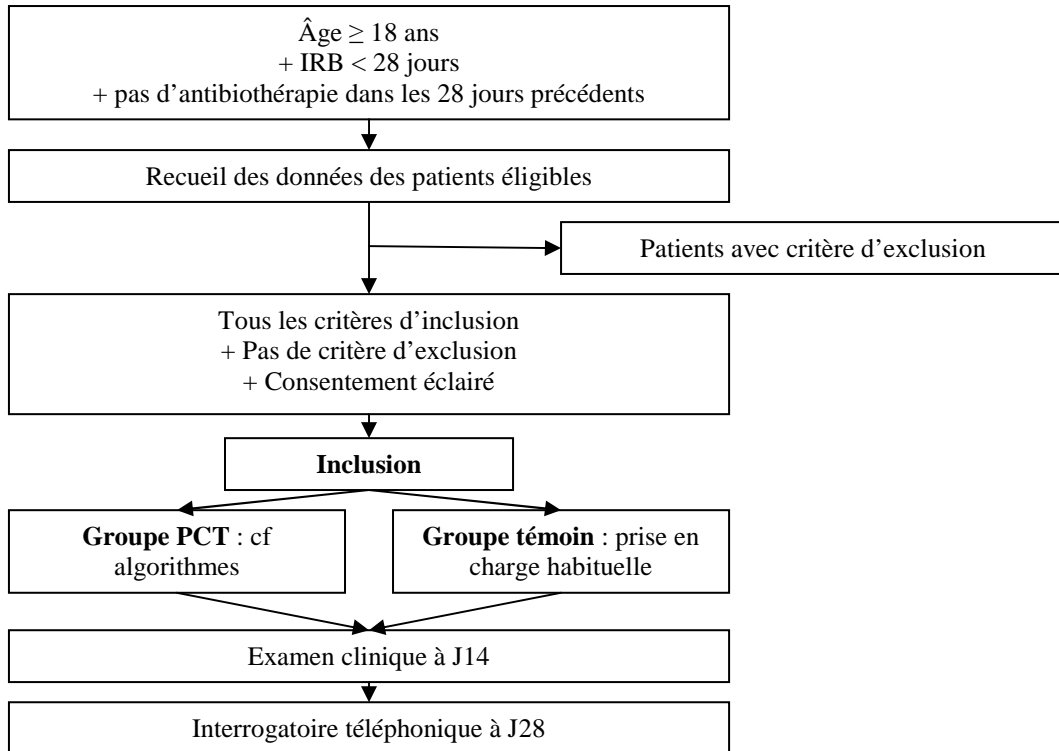


Figure 1 : Schéma général du déroulement de l'étude

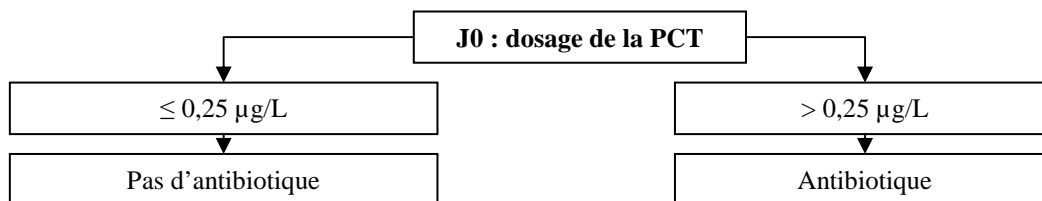


Figure 2 : Déroutement de l'étude dans le groupe PCT pour les bronchites aiguës du sujet sain et pour les exacerbations d'asthme

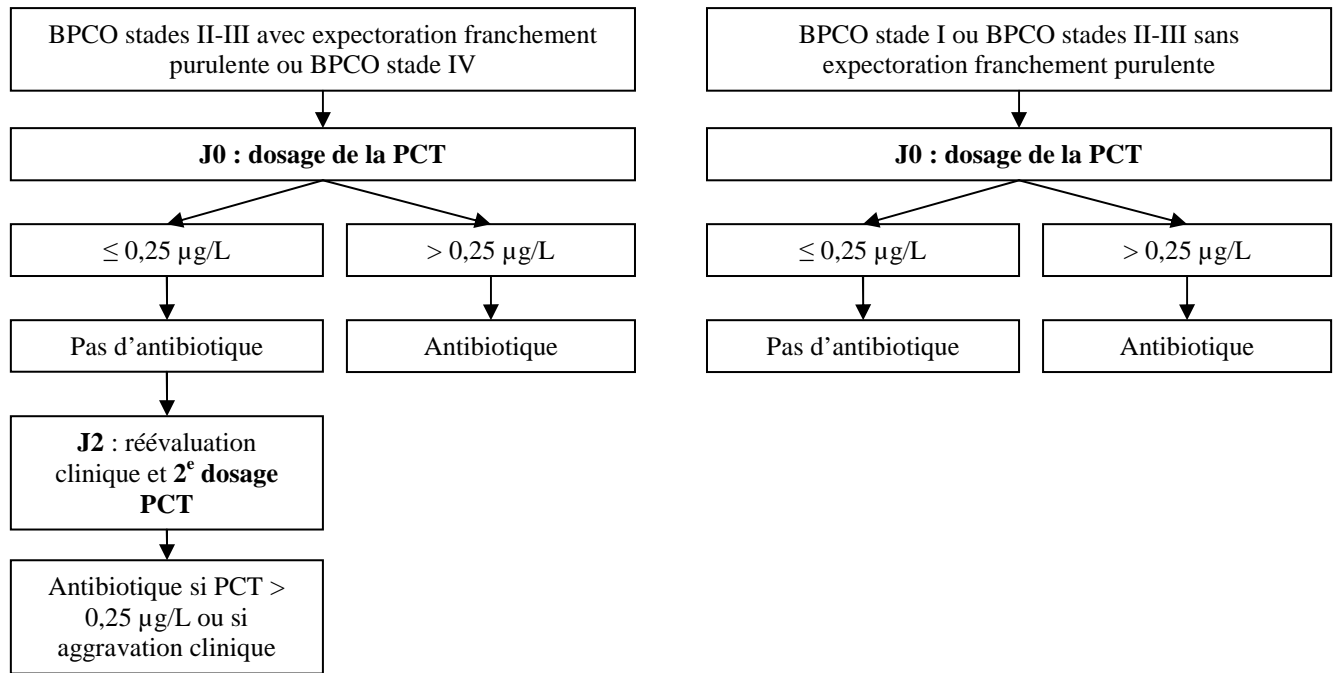


Figure 3 : Déroulement de l'étude dans le groupe PCT pour les EABPCO

5-2-2 Randomisation

Tirage au sort des médecins participant à l'étude à partir d'une base de données. Constitution de deux groupes de médecins : le groupe PCT et le groupe témoin.

Tous les médecins, quel que soit leur groupe d'attribution, recevront dans le même temps que la brochure détaillant l'étude un livret avec les recommandations officielles pour la prise en charge des infections respiratoires basses de l'adulte.

5-2-3 Inclusion

Chaque patient ayant une infection respiratoire basse, autre qu'une pneumonie, d'après l'examen clinique du médecin généraliste, présentant l'ensemble des critères d'inclusion et aucun critère d'exclusion se verra proposer la participation à l'étude.

L'inclusion du patient n'aura lieu qu'après l'obtention de son consentement éclairé. Ce consentement sera signé sur un formulaire-type tryptique.

Le médecin faisant l'inclusion devra :

- informer clairement le patient sur la nécessité éventuelle d'un ou plusieurs prélèvements sanguins, du suivi (examen clinique à 14 jours, interrogatoire téléphonique à 28 jours, signalement des événements indésirables)
- recueillir les données suivantes et les indiquer sur le formulaire d'inclusion :
 - identité complète, coordonnées téléphoniques
 - âge, sexe
 - principaux antécédents

- pathologie : bronchite aiguë de l'adulte sain, exacerbation aiguë de BPCO, exacerbation aiguë d'asthme, exacerbation d'une autre pathologie chronique respiratoire
 - pour les patients ayant une BPCO : préciser le stade (documenté par EFR ou stade évalué par l'état clinique habituel)
 - indication, *a priori*, à une antibiothérapie : oui / non
 - antibiothérapie éventuelle prescrite (molécule, posologie, durée) d'emblée ou après résultat du dosage de la PCT suivant le groupe
 - taux de PCT dont le résultat sera transmis au médecin le jour de l'inclusion
- signaler systématiquement l'inclusion à l'investigateur principal par courrier électronique.

5-2-3-1 Critères d'inclusion

Pour être inclus un patient devra remplir tous les critères suivants :

- Âge \geq 18 ans
- Début des symptômes dans les 28 jours
- Infection respiratoire basse
 - Bronchite aiguë
 - Exacerbation de pathologie respiratoire chronique
- Signature du consentement éclairé
- Affiliation à un régime de Sécurité Sociale

5-2-3-2 Critères d'exclusion

Un patient ne pourra pas être inclus s'il a un des critères suivants :

- Patient ne parlant pas couramment le français
- Toxicomanie intra-veineuse
- Maladie psychiatrique
- Immunodépression sévère
- Mucoviscidose
- Tuberculose active
- Antibiothérapie dans les 28 jours
- Pneumopathie
- Indication à une hospitalisation immédiate
- Impossibilité de réaliser le prélèvement dans les 2h (du fait de l'heure ou du jour de la consultation)
- Patient de passage dans la région

5-2-4 Intervention

Tous les patients inclus se rendront au laboratoire pour réalisation d'un dosage de PCT sérique.

Pour les patients du groupe PCT, le résultat devra impérativement être rendu au médecin le jour de l'inclusion. Si le résultat est supérieur à 0,25 µg/L, le médecin en informera son patient par téléphone et faxera une ordonnance à la pharmacie pour la délivrance de l'antibiotique.

Dans le groupe témoin, le médecin sera libre de sa prescription.

5-2-5 Suivi

Les patients seront examinés 14 jours après l'inclusion par un médecin, indépendant, en insu.

Les informations suivantes seront recueillies au cours de cette consultation :

- Guérison de l'infection respiratoire : oui/non
- Effets indésirables de l'éventuelle antibiothérapie : oui/non, type, durée de l'effet indésirable

A 28 jours : interrogatoire téléphonique, par un investigateur, indépendant, en insu, qui relevera l'information suivante :

- Rechute de l'infection : oui / non

6-Analyse statistique

6-1 Calcul du nombre de sujets à inclure

En l'absence de données sur la variance du taux de guérison à 14 jours, nous avons utilisé les données connues sur la variance du nombre de jours avec restriction des activités dans les 14 premiers jours pour le calcul de la taille de l'échantillon.

En retenant un écart-type du nombre moyen de jours avec restriction des activités dans les 14 premiers jours, égal à 4 jours, un risque d'erreur de type I de 5 % et un risque d'erreur de type II de 10 % (soit une puissance de 90 %), le nombre de sujets à inclure par groupe, pour une étude avec randomisation au niveau du patient, pour montrer qu'au pire, l'antibiothérapie guidée par le taux de PCT, conduit à une journée supplémentaire avec restriction des activités, est égal à 275.

En randomisant 20 médecins généralistes et avec un coefficient intra-cluster de 0,06, la taille de chaque groupe s'élève à 550.

6-2 Méthodes statistiques pour l'analyse des résultats

Descriptif des données (données d'inclusion et critères de jugement)

pour les variables qualitatives : effectifs et pourcentages

pour les variables quantitatives : moyennes, écart-types, médianes et étendues

Comparaison des 2 groupes par une analyse univariée avec un test adapté aux différentes variables

pour les variables qualitatives : test non paramétrique de Wilcoxon

pour les variables quantitatives : test exact de Fisher

Analyse multivariée incluant les variables dont le résultat en analyse univariée est situé sous le seuil de significativité ($p < 0,20$)

7-Calendrier prévisionnel

- Phase de mise en place : 1 mois (du 5 septembre au 30 septembre 2011)
Recrutement des médecins généralistes investigateurs. Réunion d'information
- Période d'inclusion : 6 mois (du 1^{er} octobre 2011 au 31 mars 2012)
- Bilan périodique (mensuel) du nombre d'inclusions dans chaque groupe
- Période de suivi : décalage de 28 jours (du 1^{er} octobre 2011 au 28 avril 2011)
- Période d'analyse des résultats (du 30 avril au 30 juin 2012)
- Présentation des résultats

8-Considérations éthiques-Confidentialité

Demande d'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP)

Déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)

Note d'information et consentement éclairé

9-Coûts de l'étude

Les différents coûts de l'étude à considérer sont les suivants :

- Coûts du dosage de la PCT : 27 euros l'unité
- Coûts éventuel d'acheminement du prélèvement
- Rémunération de l'Attaché de Recherche Clinique
- Rémunération de l'investigateur principal

- Rémunération du statisticien
- Indemnisation des médecins investigateurs
- Indemnisation des patients
- Papeterie
- Téléphonie

Conclusion

Depuis sa découverte fortuite il y a une vingtaine d'années, la PCT a fait l'objet de nombreuses publications. Elles la présentent d'une manière générale comme le marqueur d'inflammation le plus spécifique d'infection bactérienne.

La revue des études d'observation concernant les situations que peut rencontrer le médecin généraliste dans sa pratique en soins primaires ou dans sa pratique à l'hôpital permet de nuancer les performances de la PCT en fonction de la situation clinique.

Trois méta-analyses l'évaluent en rassemblant des études observationnelles hétérogènes sur le type d'infection, le mode de sélection des patients et leur âge. Tang *et al* concluent que la PCT ne permet pas de distinguer les sepsis parmi les SRIS sévères (RVP = 3,03 et RVN = 0,43). Jones *et al* concluent à une utilité moyenne de la PCT pour le diagnostic de bactériémie (Se = 76 % et Sp = 70 % pour un seuil à 0,4 ou 0,5 µg/L) aux urgences. Seule la méta-analyse de Simon *et al* compare la PCT à la CRP et conclut que la PCT est supérieure à la CRP en sensibilité (85 vs 78 %) et en spécificité (83 vs 78 %).

Évaluée en situation de méningite aiguë, la PCT apparaît dans quatre études comme un bon marqueur d'étiologie bactérienne avec une spécificité constante égale à 100 % et une sensibilité comprise entre 69 % et 100 %.

Parmi les études en situation de pneumonie, deux études montrent que la PCT est significativement plus élevée en cas d'infection à germe typique qu'en cas d'infection à germe atypique, cinq études montrent qu'elle a une valeur pronostique intéressante. D'après une étude, elle est utile pour distinguer les pneumonies aiguës communautaires des tuberculoses pulmonaires mais sans supériorité sur la CRP.

Le dosage de la PCT ne semble pas utile dans les situations d'infection urinaire. Alors qu'une étude rétrospective sur un petit échantillon la présente comme un marqueur spécifique (92 %) mais peu sensible (44 %) de pyélonéphrite aiguë, deux autres études la présentent comme un mauvais marqueur pronostique.

Deux études montrent que la PCT est une aide au diagnostic d'endocardite infectieuse avec une sensibilité à 84 % et une spécificité à 88 % pour un seuil à 0,5 µg/L dans une étude ; une sensibilité à 81 % et une spécificité à 85 % pour un seuil à 2,3 µg/L dans l'autre étude. Elle a de plus une valeur d'orientation vers une bactérie Gram négatif en cas de taux très élevé.

Une étude qui évalue la PCT comme test diagnostique d'infection bactérienne en cas de fièvre au retour d'un voyage en zone tropicale, en excluant les cas de paludisme, montre un intérêt faible de ce dosage par la méthode semi quantitative. Une étude montre que le dosage par cette technique est peu utile pour l'évaluation initiale du pronostic d'un paludisme à *Plasmodium falciparum* alors qu'une autre étude montre qu'une augmentation de la PCT au deuxième jour de l'évolution d'un paludisme à *Plasmodium falciparum* a valeur de mauvais pronostic.

Sept études évaluent la PCT comme marqueur de distinction entre une infection bactérienne et une poussée de maladie inflammatoire chronique. Elles montrent des taux de

PCT normaux dans les cas suivants : poussée de lupus (54 cas dans trois études), poussée de polyarthrite rhumatoïde (14 cas dans une étude), maladie de Horton (13 cas avec CRP augmentée dans une étude). Elles montrent des taux de PCT augmentés dans les cas suivants : certains cas de poussée de maladie de Wegener ou de polyangéite microscopique (quatre cas dans une étude), syndrome de Goodpasture (une série de cinq patients).

Deux études présentent la PCT comme un bon marqueur d'arthrite septique : une sensibilité à 55 % et une spécificité à 94 % pour un seuil à 0,5 µg/L dans une étude ; une sensibilité à 93 % et une spécificité à 75 % pour un seuil à 0,25 µg/L dans l'autre étude.

Ces six dernières années, une méta-analyse et trois études interventionnelles ont comparé l'antibiothérapie guidée par le taux de PCT à une prise en charge habituelle des infections respiratoires. Elles concluent unanimement que le dosage de la PCT permet de diminuer de façon importante l'utilisation des antibiotiques sans compliquer l'évolution de la maladie.

Ainsi, cette revue de la littérature montre qu'intégrée dans une démarche diagnostique dont la première étape est dans tous les cas l'évaluation clinique, la PCT peut être un examen utile pour le diagnostic d'infection bactérienne ou pour l'évaluation de son pronostic. Prescrite sans discernement et sans connaissance de ses limites, elle peut être, comme tout examen complémentaire, source de confusion et occasionner une mauvaise prise en charge du patient.

Seules quatre études (deux études d'observation et deux études d'intervention) ont été menées en soins primaires. Aucune de ces études n'a été menée en France. Chaque pays ayant un taux de prescription des antibiotiques et une écologie bactérienne qui lui sont propres et qui influent sur l'impact d'une modification des pratiques en antibiothérapie, nous avons élaboré un protocole pour une étude interventionnelle qui évaluerait l'antibiothérapie guidée par le taux de PCT dans les infections respiratoires basses de l'adulte en médecine générale. Le but de cette étude est de savoir si ce dosage est suffisamment valide en pratique clinique dans notre pays pour envisager d'en supporter le coût.

Bibliographie

1. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1722-30.
2. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365:579-87.
3. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:115-23.
4. Raheison C, Peray P, Poirier R, Romand P, Grignet JP, Arsac P, et al. Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. *Analyse Infections Respiratoires. Eur Respir J* 2002; 19:314-9.
5. Taboulet P, Feugeas JP. [Acute dyspnea in the emergency room: the utility of troponin, natriuretic, procalcitonin and D-dimers]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005; 63:377-84.
6. Pfafflin A, Schleicher E. Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Anal Bioanal Chem* 2009; 393:1473-80.
7. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *Bmj* 2009; 338:b1374.
8. Baldini F, Bolzoni L, Giannetti A, Kess M, Kramer PM, Kremmer E, et al. A new procalcitonin optical immunosensor for POCT applications. *Anal Bioanal Chem* 2009; 393:1183-90.
9. Moya F, Nieto A, JL RC. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975; 55:407-13.
10. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 2:S146-7.
11. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-8.
12. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1605-8.
13. Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Assicot M, Bohuon C, Petitjean S, et al. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20:641-5.
14. Davis TM, Assicot M, Bohuon C, St John A, Li GQ, Anh TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88:670-1.

15. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* 1999; 25:1031.
16. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134:49-55.
17. Meisner M, Muller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 2003; 19:187-90.
18. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24:888-9.
19. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2002; 34:895-901.
20. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8:R12-20.
21. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363:600-7.
22. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93.
23. Lagabrielle. dosage de la procalcitonine: comparaison des résultats obtenus sur Kryptor et Vidas. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2008:245-50.
24. Hausfater P, Brochet C, Freund Y, Charles V, Bernard M. Procalcitonin measurement in routine emergency medicine practice: comparison between two immunoassays. *Clin Chem Lab Med*; 48:501-4.
25. Schuetz P, Christ-Crain M, Huber AR, Muller B. Long-term stability of procalcitonin in frozen samples and comparison of Kryptor and VIDAS automated immunoassays. *Clin Biochem*; 43:341-4.
26. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-17.
27. SPILF. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. 15e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 2006.
28. SPILF. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). 17e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 2008.
29. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil

- cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1250-6.
30. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Lee EB, Kim HA, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:988-9.
 31. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Begue RJ, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62:337-40.
 32. Adam B, Calikoglu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:318-20.
 33. Penel N, Fournier C, Clisant S, N'Guyen M. Causes of fever and value of C-reactive protein and procalcitonin in differentiating infections from paraneoplastic fever. *Support Care Cancer* 2004; 12:593-8.
 34. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:875-81.
 35. Jaresova M, Striz I, Cermakova J, Lacha J, Sedlacek J, Mudra K, et al. Serum procalcitonin concentrations in transplant patients with acute rejection and bacterial infections. *Immunol Lett* 1999; 69:355-8.
 36. Bernard L, Ferriere F, Casassus P, Malas F, Leveque S, Guillevin L, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998; 27:914-5.
 37. Jimeno A, Garcia-Velasco A, del Val O, Gonzalez-Billalabeitia E, Hernando S, Hernandez R, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004; 100:2462-9.
 38. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:185-9.
 39. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:539-44.
 40. Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Soderquist B, Hansson LO, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:365-71.
 41. Ortega M, Rovira M, Filella X, Almela M, Puig de la Bellacasa J, Carreras E, et al. Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2004; 126:372-6.
 42. Persson L, Soderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol* 2005; 74:297-303.

43. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000; 28:1828-32.
44. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1313-6.
45. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1240-2.
46. Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:598-602.
47. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84:332-6.
48. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168:2000-7; discussion 7-8.
49. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, et al. A simple procalcitonin-guided strategy results in safe reductions of antibiotic use in patients with symptoms of acute respiratory tract infections in primary care. *Eur Respir J*.
50. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; 35:156-61.
51. Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:699-704.
52. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25:607-13.
53. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:977-83.
54. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:396-402.
55. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26:1193-200.
56. Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005; 128:2223-9.

57. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30:757-62.
58. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1166-9.
59. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:48-53.
60. van Langevelde P, Joop K, van Loon J, Frolich M, Groeneveld PH, Westendorp RG, et al. Endotoxin, cytokines, and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk of mortality. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1343-8.
61. Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, Waase I, Julch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001; 183:1161-4.
62. ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. 2000.
63. Hoen B, Viel JF, Paquot C, Gerard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:267-74.
64. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 2001; 29:209-12.
65. Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med* 2007; 25:179-84.
66. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2007; 50:34-41.
67. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210-7.
68. Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999; 29:398-407.
69. Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002; 20:202-6.
70. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* 2004; 11:393-6.

71. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11:152-9.
72. Hausfater P. [Procalcitonin measurement in adult clinical practice]. *Rev Med Interne* 2007; 28:296-305.
73. de Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DP, ten Cate H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med*; 38:457-63.
74. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52:48-58 e2.
75. Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009; 10:65.
76. Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH, Lee CT. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; 24:337-42.
77. de Jager CP, de Wit NC, Weers-Pothoff G, van der Poll T, Wever PC. Procalcitonin kinetics in *Legionella pneumophila* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1020-5.
78. Menendez R, Martinez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, et al. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* 2009; 64:987-92.
79. Heppner HJ, Bertsch T, Alber B, Esslinger AS, Dragonas C, Bauer JM, et al. Procalcitonin: inflammatory biomarker for assessing the severity of community-acquired pneumonia--a clinical observation in geriatric patients. *Gerontology*; 56:385-9.
80. Nanda N, Juthani-Mehta M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection-a systematic review. *Biomark Insights* 2009; 4:111-21.
81. Martinot M, Hansmann Y, De Martino S, Lesens O, Coumaros G, Pencreach E, et al. [Procalcitonin in pyelonephritis and acute community-acquired pneumonia in adults]. *Presse Med* 2001; 30:1091-6.
82. Lemiale V, Renaud B, Moutereau S, N'Gako A, Salloum M, Calmettes MJ, et al. A single procalcitonin level does not predict adverse outcomes of women with pyelonephritis. *Eur Urol* 2007; 51:1394-401.
83. Claessens YE, Schmidt J, Batard E, Grabar S, Jegou D, Hausfater P, et al. Can C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? Biomarkers In Sepsis (BIS) multicentre study. *Clin Microbiol Infect*; 16:753-60.
84. ESC. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. 2009.

85. Kocazeybek B, Kucukoglu S, Oner YA. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003; 49:76-84.
86. Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109:1707-10.
87. Hesselink DA, Bosmans-Timmerarends H, Burgerhart JS, Petit PL, van Genderen PJ. Procalcitonin as a Biomarker for a Bacterial Infection on Hospital Admission: A Critical Appraisal in a Cohort of Travellers with Fever after a Stay in (Sub)tropics. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2009; 2009:137609.
88. Hesselink DA, Burgerhart JS, Bosmans-Timmerarends H, Petit P, van Genderen PJ. Procalcitonin as a biomarker for severe *Plasmodium falciparum* disease: a critical appraisal of a semi-quantitative point-of-care test in a cohort of travellers with imported malaria. *Malar J* 2009; 8:206.
89. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998; 26:274-6.
90. Morath C, Sis J, Haensch GM, Zeier M, Andrassy K, Schwenger V. Procalcitonin as marker of infection in patients with Goodpasture's syndrome is misleading. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2701-4.
91. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2008; 35:114-9.
92. Quintana G, Medina YF, Rojas C, Fernandez A, Restrepo JF, Rondon F, et al. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008; 14:138-42.
93. Schmidt J, Duhaut P, Bourgeois AM, Salle V, Smail A, Chatelain D, et al. Procalcitonin at the onset of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: the GRACG prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:158-9.
94. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Puechal X, Saraux A, Liote F, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:303-10.
95. Hugel T, Schuetz P, Mueller B, Laifer G, Tyndall A, Regenass S, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:453-6.
96. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:56-61.
97. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjaer O, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007; 57:555-60.
98. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2009; 37:497-507.

99. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131:9-19.
100. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*; 8:575-87.
101. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:481-7.